N°39 - SEPTEMBRE 2012

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

DOSSIER Cardio

EXPERT DU MOIS

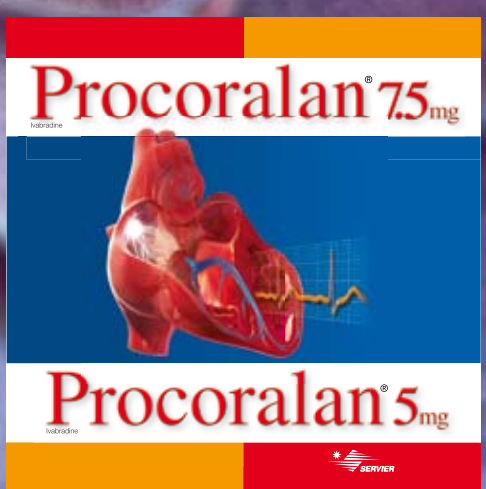
Dr Visser

ACTU — **Semper sur votre iPad**

LABO — **Diagnostic différentiel des fausses couches**

HISTOIRE — **La castration des handicapés mentaux**

EXPO — **Deux généralistes exposent à Esch**



AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

1 journée de rêve pour 2 personnes aux Thermes de Mondorf

Prix Public
ATACAND PLUS 16/12,5 mg
28 comprimés : **19.74 €**
56 comprimés : 29.10 €
98 comprimés : 44.92 €

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Atacand Plus 8 mg/12,5 mg, comprimés Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, comprimés Atacand Plus 32 mg/12,5 mg, comprimés Atacand Plus 32 mg/25 mg, comprimés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 comprimé d'Atacand Plus 8 mg/12,5 mg contient 8 mg de candésartan cilexetil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé contient 77 mg de lactose monohydraté 1 comprimé d'Atacand Plus 16 mg/12,5 mg contient 16 mg de candésartan cilexetil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé contient 68 mg de lactose monohydraté. 1 comprimé d'Atacand Plus 32 mg/12,5 mg contient 32 mg de candésartan cilexetil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé contient 148,5 mg de lactose monohydraté. 1 comprimé d'Atacand Plus 32 mg/25 mg contient 32 mg de candésartan cilexetil et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé contient 136 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Atacand Plus 8 mg/12,5 mg se présente sous forme de comprimés blancs, ovales, biconvexes avec une entaille de chaque côté et gravés de l'inscription A/CK d'un côté. Atacand Plus 16 mg/12,5 mg se présente sous forme de comprimés de couleur pêche, ovales, biconvexes avec une entaille de chaque côté et gravés de l'inscription A/CS d'un côté. Atacand Plus 32 mg/12,5 mg se présente sous forme de comprimés de couleur jaune, ovales, biconvexes avec une entaille et gravés de l'inscription A/CJ d'un côté et d'une entaille sensible à la pression de l'autre côté. Atacand Plus 32 mg/25 mg se présente sous forme de comprimés de couleur rose, ovales, biconvexes avec une entaille et gravés de l'inscription A/CD d'un côté et d'une entaille sensible à la pression de l'autre côté. Les comprimés d'Atacand Plus 32 mg/12,5 mg et Atacand Plus 32 mg/25 mg peuvent être divisés en deux parties égales. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Atacand Plus est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose recommandée d'Atacand Plus est d'un comprimé par jour. Une titration de la dose de chaque composé (candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide) est recommandée. En fonction de la situation clinique, un passage direct de la monothérapie à Atacand Plus peut être envisagé. Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé en cas de passage de l'hydrochlorothiazide en monothérapie à Atacand Plus. Atacand Plus peut être administré chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou Atacand Plus à une dose inférieure. L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines après le début du traitement. Populations particulières *Patient âgé* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. *Patient présentant une déplétion du volume intravasculaire* Une adaptation de dose de candésartan cilexetil est recommandée chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (une dose initiale de 4 mg de candésartan cilexetil peut être envisagée chez ces patients). *Patient insuffisant rénal* Les diurétiques de l'anse sont préférés aux thiazidiques dans cette population. Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min/1,73 m² de surface corporelle (SC)) avant le traitement par Atacand Plus (la posologie initiale recommandée de candésartan cilexetil est de 4 mg chez ces patients). Atacand Plus est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² SC) (voir rubrique 'Contre-indications'). *Patient insuffisant hépatique* Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée avant le traitement par Atacand Plus (la posologie initiale recommandée de candésartan cilexetil est de 4 mg chez ces patients). Atacand Plus est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (voir rubrique 'Contre-indications'). Population pédiatrique La tolérance et l'efficacité d'Atacand Plus chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Administration orale. Atacand Plus peut être administré pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'hydrochlorothiazide et la nourriture. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou aux dérivés actifs du sulfonamide. L'hydrochlorothiazide est un dérivé actif du sulfonamide. Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi' et 'Fécondité, grossesse et allaitement' du RCP). Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² SC). Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase. Hypokaliémie réfractaire et hypercalcémie. Goutte. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** *Insuffisance rénale/transplantation rénale* Les diurétiques de l'anse sont préférés aux thiazidiques dans cette population. Quand Atacand Plus est utilisé chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandée. Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration d'Atacand Plus chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale. *Sténose des artères rénales* Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique. *Réduction volémique intravasculaire* Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire et/ou une déplétion sodée, comme il a été décrit avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces anomalies devront par conséquent être corrigées avant l'administration d'Atacand Plus. *Anesthésie et intervention chirurgicale* Chez des patients traités par un ARAII, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire et/ou à des substances vasopressives. *Insuffisance hépatique* Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, car des altérations même discrètes de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent accélérer la survenue d'un coma hépatique. Aucune expérience clinique n'est disponible avec Atacand Plus chez les patients insuffisants hépatiques. *Sténose de la valve aortique et mitrale (cardiomyopathie obstructive hypertrophique)* Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement pertinente ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique. *Hyperaldostéronisme primaire* Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation d'Atacand Plus n'est pas recommandée pour cette population. *Equilibre électrolytique* Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques doit être effectuée à intervalles réguliers. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique). Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement par diurétiques thiazidiques avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. L'hydrochlorothiazide provoque une élimination rénale de potassium dose-dépendante pouvant causer une hypokalémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble être moins important en association avec le candésartan cilexetil. Le risque d'hypokaliémie peut être accru chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, les patients avec une diurèse excessive, les patients ayant un apport oral inappropriè d'électrolytes et les patients prenant en même temps des corticoïdes ou de l'hormone corticotrope (ACTH). Le traitement par le candésartan cilexetil peut provoquer une hyperkaliémie, spécialement en présence d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale. L'administration concomitante d'Atacand Plus et de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatiques (tels que héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Une surveillance adéquate de la kaliémie est recommandée. Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium a été démontrée avec les thiazidiques et peut entraîner une hypomagnésémie. *Effets métaboliques et endocriniens* Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. Un diabète sucré latent peut se manifester pendant un traitement par un dérivé thiazidique. Une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides a été observée au cours d'un traitement par des diurétiques thiazidiques. Cependant, aux doses d'Atacand Plus, seuls des effets minimes ont été observés. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'uricémie et peuvent favoriser la survenue d'une crise de goutte chez les patients à risque. *Photosensibilité* Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 'Effets indésirables'). Si de telles réactions surviennent durant le traitement, il est recommandé de l'arrêter. Si une réadministration du traitement par diurétique est nécessaire, il est recommandé de protéger les zones du corps exposées au soleil ou aux UVA artificiels. *En général* Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par des médicaments, agissant sur ce système, y compris les ARAII a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou rarement à une insuffisance rénale aiguë. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs, une chute excessive de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébro-vasculaire athéroscléreuse peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique mais sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents. Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques. L'effet antihypertenseur du candésartan peut être renforcé par d'autres médicaments antihypertenseurs. Ce médicament contient du lactose, comme excipient, et les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. *Grossesse* Les ARAII ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Fécondité, grossesse et allaitement' du RCP). **Effets indésirables** Dans les essais cliniques contrôlés avec candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. La fréquence globale des événements indésirables n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide (2,3-3,3%) ou placebo (2,7-4,3%). Dans les essais cliniques avec candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide, les effets indésirables étaient limités à ceux rapports précédemment avec candésartan cilexetil et/ou hydrochlorothiazide. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables avec le candésartan cilexetil au cours des essais cliniques et après commercialisation. Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques menée chez des patients hypertendus, les effets indésirables avec le candésartan cilexetil ont été définis par une incidence d'événements supérieure d'au moins 1% à celle observée avec un placebo. Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique 'Effets indésirables' sont les suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de système d'organe Fréquence Effet indésirable** Infections et infestations Fréquent Infection respiratoire Affections hématologiques et du système lymphatique Très rare Leucopénie, neutropénie et agranulocytose Affections du métabolisme et de la nutrition Très rare Hyperkaliémie, hyponatrémie Affections du système nerveux Fréquent Etourdissement/vertiges, céphalées Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très rare Toux Affections gastro-intestinales Très rare Nausées Affections hépato-biliaires Très rare Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite Affections cutanées et du tissu sous-cutané Très rare Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctif Très rare Dorsalgies, arthralgies, myalgies Affections rénales et urinaires Très rare Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi') Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie à des doses habituellement supérieures ou égales à 25 mg. **Classe de systèmes d'organes Fréquence Effet indésirable** Affections hématologiques et du système lymphatique Rare Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, aplasie et dépression médullaire, anémie hémolytique Affections du système immunitaire Rare Réactions anaphylactiques Affections du métabolisme et de la nutrition Fréquent Hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie) Affections psychiatriques Rare Troubles du sommeil, dépression, agitation Affections du système nerveux Fréquent Sensation de tête vide, vertiges Rare Paresthésies Affections oculaires Rare Vision trouble temporaire Indéterminé Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé Affections cardiaques Rare Arythmies Affections vasculaires Peu fréquent Hypotension orthostatique Rare Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée) Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare Détresse respiratoire (notamment pneumopathie et œdème pulmonaire) Affections gastro-intestinales Peu fréquent Anorexie, perte d'appétit, irritation gastrique, diarrhée, constipation Rare Pancréatite Affections hépatobiliaires Rare Ictère (ictère intrahépatique cholestasique) Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent Eruption, urticaire, réactions de photosensibilité Rare Nécrolyse épidermique toxique, réactions cutanées de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux cutané Affections musculo-squelettiques et systémiques Rare Spasme musculaire Affections du rein et des voies urinaires Fréquent Glycosurie Rare Dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent Faiblesse Rare Fièvre Investigations Fréquent Augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides Rare Augmentations des taux d'urée et de créatinine **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** NV AstraZeneca SA Rue Egide Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgique Tel. +32 (0)2/370 48 11 **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Atacand Plus 8 mg/12,5 mg (flacon): BE203585 Atacand Plus 8 mg/12,5 mg (plaquette): BE203603 Atacand Plus 16 mg/12,5 mg (flacon): BE213071 Atacand Plus 16 mg/12,5 mg (plaquette): BE213062 Atacand Plus 32 mg/12,5 mg (plaquette) : BE345055 Atacand Plus 32 mg/12,5 mg (flacon) : BE345064 Atacand Plus 32 mg/25 mg (plaquette) : BE345073 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / APPROBATION DU TEXTE** Date de mise à jour du texte: 03/2012 Date d'approbation du texte: 06/2012

ATACAND® Plus* :
Vers une protection optimale largement étudiée de vos patients hypertendus
Baisse de prix depuis le 1er août
ATACAND® Plus*
Atacand PLUS 16/12,5 mg
Disponible en boites de 28, 56 et 98 comprimés
Atacand PLUS
candésartan cilexetil-hydrochlorothiazide

* Atacand® Plus est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle dans le cas où une monothérapie avec le candésartan cilexétil ou l'hydrochlorothiazide n'est pas suffisante. Posologie : un comprimé par jour.

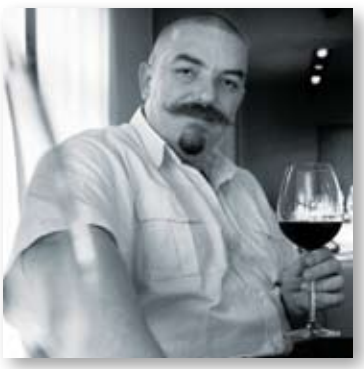
Les ARAII ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. Pour de plus amples informations, veuillez consulter les rubriques 4.3 et 4.6 du RCP officiel.

1569-08-2012

AstraZeneca

Edito

On a retrouvé la bonne compagnie



Qu'est-ce qu'ils ont bien nagé, les chefs ! Les troupes luxembourgeoises peuvent aujourd'hui sonner le clairon. A l'heure où la Société Européenne de Cardiologie publie ses guidelines sur le nouvel arsenal anticoagulant, le civil luxembourgeois a accès à ces armes novatrices. Avec parfois une longueur d'avance par rapport aux alliés européens.

Disons le donc tout net: les fantassins – patients et prescripteurs – peuvent saluer les généraux. La Société Luxembourgeoise de Cardiologie a fait son travail en rassurant le ministère de la guerre. Et la fronde déclenchée par la cinquième colonne – les généralistes – a assuré la désormais célèbre tactique de la tenaille chère aux cinéphiles, offrant la victoire finale à la liberté thérapeutique responsable.

Mais nous le prédisons. C'est en cardiologie toujours que se porteront les prochaines batailles. La démographie nous l'annonce. Demain la tentation sera grande, à Luxembourg comme ailleurs, de proposer un marché de dupe aux armées médicales: la substitution de leurs armes modernes contre des baïonnettes.

Les chefs ont gagné une belle bataille.
La prochaine sera de conserver le choix des armes.

Dr Eric Mertens

N°39 - SEPTEMBRE 2012
Semper LUXEMBOURG

Rédacteur en chef
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographe Semper
Luc Deflorenne
www.lucphoto.lu

Ont collaboré à ce numéro
F. Anselme, M. Brumat, Dr A. Chioti, Dr M. Cooreman, Dr Ch. Cottriau, Dr R. Dehesbaye, Dr M. Einhorn, Dr H. Kugener, A. Nisse, Dr U. Seyfert, Samuel, M. Vandermeir, E. Werber

Production
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.

www.dsb.lu

FSC www.fsc.org MIXTE Papier issu de sources responsables FSC® C017655

dsb communication

DSB Communication s.a.
Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. responsable: Dr Corinne Rosman
31 Val Sainte Croix - L-1371 Luxembourg
Tél. +352 26 25 61 41 - Fax +352 26 25 61 63
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

Chargée de relations
Micheline Legrand
Tél. + 352 27 86 01 89
mlegrand@dsb.lu

Directeur général
Dr Eric Mertens
Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

daflon® 500 MICRONISÉ

90 comprimés : 29,85 €
60 comprimés : 22,11 €
30 comprimés : 13,83 €

POUR QUE LA MALADIE VEINEUSE N'ÉVOLUE PAS...

RENFORCE LE TONUS VEINEUX*

PROTÈGE LA MICROCIRCULATION*

AUGMENTE LE DRAINAGE LYMPHATIQUE*

AUSSI EN BOÎTE DE 90 COMPRIMÉS

pour un traitement efficace et plus avantageux !

Date d'approbation de l'information médicale : 06/06/2012

DENOMINATION DU MEDICAMENT: DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. INDICATIONS THERAPEUTIQUES: - Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, oedème, troubles trophiques.- Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: - Maladie veineuse : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - Maladie hémorroïdaire: Crise aiguë: 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours, puis consolider par: Traitement de fond: 2 comprimés par jour. CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité à la diosmine, aux flavonoïdes ou à un des excipients du produit. EFFETS INDESIRABLES : Quelques cas de troubles digestifs banaux et de troubles neurovégétatifs ont été décrits : - Troubles gastro-intestinaux: Fréquent : diarrhée, nausées, vomissement, dyspepsie - Troubles neurovégétatifs: Rare: vertiges, céphalées, malaise - Réactions cutanées: Rare: rash, prurit, urticaire TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : SERVIER BENELUX S.A./ N.V., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: BE145153 MODE DE DELIVRANCE: Libre. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : septembre 2008.

*Notice scientifique septembre 2008

SERVIER

Votre partenaire en phlébologie

Dans ce numéro

8 **ACTU**

p. 8 Semper sur votre iPad

p. 10 **Last minute:** conférence organisée par l'ILNAS et Luxinnovation

p. 11 Visite officielle chez Pfizer Luxembourg

p. 12 **Save the date:**
Immuno: une session parallèle pour le clinicien
Approche multidisciplinaire du cancer de la prostate

13 **FLASH**

Remboursement non-conditionnel de Xarelto®
Perniso™: nouveau à Luxembourg

14 **LABO**

Fausses couches: causes, diagnostic, traitement

18 **FOCUS**

Perniso™: une arme complémentaire dans les inflammations rhumatismales et dans l'asthme

20 **MEETING**

SIFUD-PP: première réunion de la régionale Belgique-Luxembourg

22 **RECHERCHE**

La protection des personnes participant aux études cliniques

26 **HISTOIRE DE LA MÉDECINE**

La castration des handicapés mentaux

32 **DOSSIER CARDIO**

p. 32 Traiter l'HTA: les mesures non-pharmacologiques sont-elles efficaces ?

p. 36 L'hypertension du sujet âgé et très âgé

p. 38 Distinguer cardiomyopathie de stress et infarctus

p. 40 La bataille des stents

45 **L'EXPERT DU MOIS**

Dr Laurent Visser
ESC 2012:
focus sur les nouveaux anticoagulants

51 **FINANCE**

Rideaux ouverts jusqu'à 20 heures les samedis

54 **ÉVASION**

Un autre coup d'oeil sur la Tunisie et ses richesses

56 **ON SORT**

p. 56 L'Histoire luxembourgeoise: comment c'était vraiment

p. 57 NJP, trois initiales qui invitent à fêter toutes les musiques

58 **EXPO**

«Rendre quelque chose à cette Namibie qui nous a tant donné»
Les Drs Thiry et Wagner exposent de magnifiques photos à Esch.

61 **CONCOURS**

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Mens sana in corpore sano
Gagnez 1 journée de rêve pour 2 personnes aux Thermes de Mondorf

62 **AGENDA**

64 **LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**

La substitution vue par les patients

Téléchargez votre *Semper Luxembourg* et retrouvez-le quand vous voulez, en haute résolution sur votre tablette

@SemperGDL

En bref

14-16

Interdisciplinarité

Une nouvelle rubrique demandée par nos lecteurs. Une synthèse très interdisciplinaire par le Dr Ulrich Seyfert, sur la place de la biologie dans le diagnostic différentiel des fausses couches.

45-48

Guidelines ESC

Le Dr Visser fait le point avec nous sur les toutes récentes guidelines de l'ESC sur la prévention des AVC en cas de fibrillation auriculaire. Les nouveaux anticoagulants: indications et alternatives.

26-27

Emasculation

De 1936 à 1976, la castration des handicapés mais aussi des délinquants fit souvent débat au Luxembourg. Le Dr Kugener évoque ce mois-ci la castration d'un prêtre luxembourgeois en 1943. Pour cause d'abus sexuels sur enfants.

54-55

La Tunisie autrement

Emmener votre SUV ou votre 4x4 sur les pistes et dans les dunes tunisiennes vous tente ? Vous y rencontrerez peut-être le «Doc» du désert… Saluez-le de la part de Semper.

58-59

Deux généralistes exposent

Le Dr Dominique Thiry et le Dr Germain Wagner exposent à Esch quelques-unes des 21.000 photos qu'ils ont ramenées de Namibie. Un pays où ils soutiennent un orphelinat et une école.

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Gagnez une journée de rêve à Mondorf

Ce mois-ci, Semper permettra à de chanceux lecteurs de gagner une journée de soins et de détente au Domaine Thermal de Mondorf. Et si c'était vous ?

61

Pfizer Oncology

Sutent® 12,5 mg 30 capsules: 1.301,5200 €
Sutent® 25 mg 30 capsules: 2.603,0400 €
Sutent® 50 mg 30 capsules: 5.206,0800 €

DENOMINATION DU MEDICAMENT: SUTENT® 12,5; 25; 50 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalent à 12,5 mg, 25 mg, 50 mg de sunitinib. Excipient(s): *Contenu de la gélule*: Mannitol (E421), Croscarmellose sodique, Povidone (K-25), Stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule :* Gélatine, Dioxyde de titane (E 171), Oxyde de fer jaune (E 172), Oxyde de fer rouge (E 172), Oxyde de fer noir (E 172). *Encre d'impression :* Gommes laques, Propylène glycol, Hydroxyde de sodium, Povidone, Dioxyde de titane (E171). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gélules. Gélule en gélatine constituée d'une coiffe orange sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 12,5 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé. Gélule en gélatine constituée d'une coiffe de couleur caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 25 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé. Gélule en gélatine constituée d'une coiffe de couleur caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps de couleur caramel sur lequel est imprimé « STN 50 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé. **DONNEES CLINIQUES 1. Indications thérapeutiques:** SUTENT® est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance. SUTENT® est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC), chez l'adulte. SUTENT® est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte. L'expérience du traitement par SUTENT en première ligne est limitée.**2. Posologie et mode d'administration:** Le traitement par sunitinib doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des agents anticancéreux. Dans les GIST et les MRCC, la dose de SUTENT recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Dans les pNET, la dose de SUTENT recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique pré-établie. Dans les GIST et les MRCC, des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 75 mg ni être inférieure à 25 mg. Dans les pNET, des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose maximale administrée au cours de l'étude de phase III pNET était de 50 mg par jour. L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT® administrée pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour pour les GIST et les MRCC ou 62,5 mg par jour pour les pNET) sous étroite surveillance de la tolérance. L'administration concomitante de SUTENT® et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole devra être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT® pourra être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour pour les GIST et les MRCC ou 25 mg par jour pour les pNET, sous étroite surveillance de la tolérance. Le choix d'un traitement médicamenteux alternatif concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4 devra être envisagé. *Utilisation chez l'enfant*: La tolérance et l'efficacité du sunitinib n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 18 ans. Il n'y a pas de données disponibles. L'utilisation du sunitinib n'est pas pertinente chez l'enfant de la naissance à moins de 6 ans dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques après échec d'un traitement par le mésilate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance. L'utilisation du sunitinib n'est pas pertinente dans la population pédiatrique dans le traitement des cancers du rein avancés / métastatiques et dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie. L'utilisation du sunitinib dans la population pédiatrique est déconseillée. *Utilisation chez le sujet âgé*: Environ un tiers des patients ayant participé aux études cliniques et qui ont reçu le sunitinib étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes. *Insuffisance hépatique*: Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A et B de Child-Pugh). SUTENT® n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh. *Insuffisance rénale*: Aucun ajustement de la dose initiale de SUTENT® n'est exigé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (modérée à sévère) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse. De tels ajustements doivent être fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle. SUTENT® est destiné à une administration orale. SUTENT® peut être pris au cours ou en dehors d'un repas. Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant. **3. Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4. Effets indésirables:** Les effets indésirables les plus graves associés au sunitinib sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, la perforation intestinale et les hémorragies (par exemple, hémorragie respiratoire, gastrointestinale et tumorale). Les effets indésirables les plus fréquents de tout grade (survenus chez au moins 20 % des patients au cours des essais d'enregistrement RCC, GIST et pNET) ont inclus la diminution de l'appétit, les troubles du goût, l'hypertension, la fatigue, les troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements), la décoloration de la peau et le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire. Ces symptômes peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. Une hypothyroïdie peut se développer en cours de traitement. Des troubles hématologiques (tels que neutropénie, thrombocytopénie et anémie) sont parmi les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le médicament. Les événements d'issue fatale considérés comme pouvant être liés au sunitinib, ont été : défaillance multi-viscérale, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie péritonéale, rhabdomyolyse, accident vasculaire cérébral, déshydratation, insuffisance surrénalienne, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, épanchement pleural, pneumothorax, choc et mort subite. Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de GIST, MRCC et pNET dans les études de phase III sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (NCI-CTCAE). Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Par ailleurs, pour chaque effet indésirable, les données chiffrées mentionnées concernent tous les grades, ainsi que le grade 3 et 4 séparément, en spécifiant pour chacun le nombre et le pourcentage. *Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques:* Affections hématologiques et du système lymphatique : Très fréquent : Neutropénie : 169 (16,3%), 81 (7,8%), 14 (1,4%). Très fréquent : Thrombocytopénie : 155 (14,9%), 55 (5,3%), 9 (0,9%). Très fréquent : Anémie : 131 (12,6%), 34 (3,3%), 6 (0,6%). Fréquent : Leucopénie : 90 (8,7%), 32 (3,1%), 1 (0,1%) . Fréquent : Lymphopénie : 26 (2,5%), 15 (1,4%), 1 (0,1%). Peu fréquent : Pancytopénie : 1 (0,1%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections du système immunitaire : Peu fréquent : Hypersensibilité : 4 (0,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections endocriniennes : Fréquent : Hypothyroïdie : 101 (9,7%), 7 (0,7%), 1 (0,1%). Peu fréquent : Hyperthyroïdie : 1 (0,1%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Diminution de l'appétit[a] : 311 (30,0%), 14 (1,4%), 0 (0,0%). Fréquent : Deshydratation : 50 (4,8%), 12 (1,2%), 1 (0,1%). Peu fréquent : Syndrome de lyse tumorale : 2 (0,2%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections psychiatriques : Fréquent : Insomnie : 46 (4,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Dépression : 16 (1,5%),1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections du système nerveux : Très fréquent : Troubles du goût[b] : 375 (36,2%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Très fréquent : Céphalées : 145 (14,0%), 6 (0,6%), 0 (0,0%). Fréquent : Paresthésie : 63 (6,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Sensation vertigineuse : 57 (5,5%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent : Neuropathie périphérique : 55 (5,3%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent : Hypoesthésie : 27 (2,6%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Hyperesthésie : 25 (2,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections oculaires : Fréquent : Augmentation des sécrétions lacrymales: 45 (4,3%), 0 (0%), 0 (0,0%). Fréquent : Œdème des paupières : 19 (1,8%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections cardiaques : Peu fréquent : Insuffisance cardiaque congestive : 4 (0,4%), 3 (0,3%), 1 (0,1%). Peu fréquent : Insuffisance cardiaque : 3 (0,3%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Cardiomyopathie: 3 (0,3%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Epanchement péricardique : 3 (0,3%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent :Insuffisance ventriculaire gauche : 1 (0,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Allongement de l'intervalle QT : 1 (0,1%), 0 (0,0%) , 0 (0,0%). Affections vasculaires : Très fréquent : Hypertension : 236 (22,8%), 96 (9,3%) , 0 (0,0%). Fréquent : Bouffée vasomotrice : 31 (3,0%) , 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Bouffée de chaleur : 18 (1,7%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Très fréquent : Epistaxis : 126 (12,2%), 4 (0,4%), 0 (0,0%). Fréquent : Dyspnée : 66 (6,4%), 9 (0,9%), 0 (0,0%). Fréquent : Douleur oro-pharyngée : 33 (3,2%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent : Toux : 30 (2,9%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Dyspnée d'effort : 17 (1,6%) , 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Sécheresse nasale : 15 (1,4%) , 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Epanchement pleural : 14 (1,4%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent : Congestion nasale : 14 (1,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Embolie pulmonaire : 8 (0,8%), 0 (0,0%), 7 (0,7%). Peu fréquent : Hémorragie pulmonaire : 2 (0,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Hémoptysie : 9 (0,9%), 0 (0,0%),0 (0,0%). Peu fréquent : Douleur laryngo-pharyngée : 6 (0,6%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Diarrhée : 542 (52,3%) , 61 (5,9%) , 0 (0,0%). Très fréquent : Stomatite/stomatite apphteuse : 303 (29,2%), 22 (2,1%), 0 (0,0%).Très fréquent : Vomissements : 277 (26,7%), 22 (2,1%), 0 (0,0%). Très fréquent : Nausée : 456 (44,0%), 29 (2,8%), 0 (0,0%). Très fréquent : Dyspepsie : 263 (25,4%), 10 (1,0%), 0 (0,0%). Très fréquent : Douleur abdominale[c] / distension : 175 (16,9%), 21 (2,0%), 1 (0,1%). Très fréquent : Constipation : 120 (11,6%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Très fréquent : Glossodynie : 114 (11,0%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Douleur buccale : 104 (10,0%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent : Flatulence : 100 (9,6%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Sécheresse de la bouche : 90 (8,7%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Reflux gastro-œsophagien : 62 (6,0%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent : Dysphagie : 29 (2,8%), 2 (0,2%), 1 (0,1%). Fréquent : Saignement gingival : 26 (2,5%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Aphte buccal : 26 (2,5%), 0 (0,0%), 1 (0,1%). Fréquent : Chéilite : 22 (2, 1%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent : Proctalgie : 22 (2, 1%) , 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent : Hémorroïdes : 22 (2, 1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Gêne buccale : 16 (1,5%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Hémorragie rectale : 16 (1,5%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Éructation : 15 (1,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Gêne gastrique : 14 (1,4%) 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Perforation intestinale : 2 (0,2%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Pancréatite : 7 (0,7%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : Fonction hépatique anormale : 3 (0,3%), 0 (0,0%), 1 (0,1%). Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : Coloration jaune de la peau/Décoloration de la peau/Troubles de la pigmentation : 289 (27,9%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Très fréquent : Syndrôme d'érythrodysesthésie palmo-plantaire : 230 (22,2%), 66 (6,4%), 0 (0,0%). Très fréquent : Rash : 190 (18,3%), 5 (0,5%), 1 (0,1%). Très fréquent : Modification de la couleur des cheveux : 173 (16,7%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Très fréquent : Sécheresse de la peau : 142 (13,7%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent : Alopécie : 92 (8,9%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Erythème : 79 (7,6%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent : Réaction cutanée : 60 (5,8%), 8 (0,8%), 0 (0,0%). Fréquent : Exfoliation cutanée: 57 (5,5%), 4 (0,4%), 0 (0,0%). Fréquent : Prurit : 52 (5,0%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent : Dermatite : 50 (4,8%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent : Œdème péri-orbital : 48 (4,6%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent : Altération / modification de la couleur des ongles : 39 (3,8%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Lésion cutanée : 35 (3,4%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent : Ampoules : 29 (2,8%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent : Hyperkératose : 27 (2,6%), 5 (0,5%), 0 (0,0%). Fréquent : Acné : 22 (2,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Hyperpigmentation de la peau : 13 (1,3%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Eczéma : 9 (0,9%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections musculo-squelettiques et systémiques : Très fréquent : Douleurs des extrémités / des membres : 134 (12,9%), 9 (0,9%), 0 (0,0%). Fréquent : Myalgie : 90 (8,7%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent : Arthralgie : 87 (8,4%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent : Spasme musculaire : 44 (4,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent : Mal de dos : 28 (2,7%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent : Faiblesse musculaire : 14 (1,4%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent : Douleur musculo-squelettique : 12 (1,2%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Fistule anale : 3 (0,3%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Fistule : 1 (0,1%), 0 (0,0%), 1 (0,1%). Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent : Insuffisance rénale : 11 (1,1%), 4 (0,4%), 1 (0,1%). Fréquent : Chromaturie : 33 (3,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Insuffisance rénale aiguë : 3 (0,3%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Syndrome néphrotique : 2 (0,2%), 1 (0,1%), 1 (0,1%). Peu fréquent : Protéinurie : 7 (0,7%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Fatigue/Asthénie : 649 (62,6%), 143 (13,8%), 3 (0,3%). Très fréquent : Inflammation des muqueuses : 189 (18,2%), 11 (1,1%), 0 (0,0%). Très fréquent : Oedème[d] : 120 (11,6%), 5 (0,5%), 0 (0,0%). Fréquent : Pyrexie : 58 (5,6%), 5 (0,5%), 0 (0,0%). Fréquent : Frissons : 42 (4,1%), 2 (0,2%),0 (0,0%). Fréquent : Douleur thoracique : 23 (2,2%), 5 (0,5%), 0 (0,0%). Fréquent : Douleur : 23 (2,2%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent : Syndrome pseudo-grippal : 13 (1,3%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Trouble de la cicatrisation : 2 (0,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Investigations : Fréquent : Diminution de la fraction d'éjection : 104 (10,1%), 19 (1,8%), 0 (0,0%). Fréquent : Perte de poids : 78 (7,5%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent : Diminution des globules blancs[e]: 68 (6,6%), 32 (3,1%), 2 (0,2%). Fréquent : Elévation de la lipase : 66 (6,4%), 30 (2,9%), 17 (1,6%). Fréquent : Diminution des plaquettes : 63 (6,1%), 18 (1,7%), 3 (0,3%). Fréquent : Baisse du taux d'hémoglobine : 49 (4,7%), 12 (1,2%), 0 (0,0%). Fréquent : Elévation de la créatinine-phospho-kinase sérique : 40 (3,9%), 8 (0,8%), 2 (0,2%). Fréquent : Elévation de l'amylase : 37 (3,6%), 17 (1,6%), 2 (0,2%). Fréquent : Elevation de l'aspartate aminotransférase : 33 (3,2%), 8 (0,8%), 1 (0,1%). Fréquent : Elevation de l'alanine aminotransférase : 27 (2,6%), 9 (0,9%), 2 (0,2%). Fréquent : Elevation de la créatinine sérique : 26 (2,5%), 2 (0,2%), 1 (0,1%). Fréquent : Augmentation de la tension artérielle : 18 (1,7%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent : Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH) : 7 (0,7%), 0 (0,0%), 0 (0,0%).Tout effet indésirable : 974 (93,9%), 482 (46,5%), 112 (10,8%). Les termes suivants ont été combinés : [a] anorexie et diminution de l'appétit, [b] dysgueusie, aguesie et trouble du goût, [c] douleur abdominale et douleur abdominale haute, [d] œdème, œdème périphérique et œdème du visage,[e] diminution des globules blancs, diminution des neutrophiles et diminution des leucocytes. *Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché* Les types d'effets suivants ont été rapportés après la mise sur le marché de SUTENT®. Ce sont des cas notifiés de façon spontanée ainsi que des événements indésirables graves survenus dans les études en cours, les programmes d'accès étendus, les études de pharmacologie clinique et les études exploratoires dans des indications non approuvées.*Infections et infestations:* Peu fréquent*: Infections (avec ou sans neutropénie associée). Des cas graves d'infection (avec ou sans neutropénie associée), y compris pneumonie, ont été rapportés. Quelques cas ont été d'issue fatale. *Affections hématologiques et du système lymphatique:* Peu fréquent* : Microangiopathie thrombotique. De rares cas de microangiopathie thrombotique ont été rapportés. L'arrêt temporaire de SUTENT® est recommandé ; après résolution et à l'appréciation du médecin, le traitement pourra être repris. *Affections du système immunitaire:* Peu fréquent*: Angio-œdème, réaction d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, incluant des angio-œdèmes. *Affections endocriniennes:* Peu fréquent*: Hyperthyroïdie. De rares cas d'hyperthyroïdies, dont certaines suivies d'une hypothyroïdie, ont été rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché. *Affections cardiaques:* Peu fréquent: Insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance ventriculaire gauche. Rare: Allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes. Peu fréquent*: Cardiomyopathie, épanchement péricardique. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Peu fréquent*: Hémoptysie. *Affections gastro-intestinales:* Peu fréquent: Pancréatite. Rare: Perforation gastro-intestinale. *Affections hépatobiliaires:* Peu fréquent: Insuffisance hépatique. Peu fréquent*: Hépatite.*Affections musculo-squelettiques et systémiques:* Peu fréquent*: Myopathie et/ou rhabdomyolyse, Formation de fistule, Trouble de la cicatrisation des plaies, Ostéonécrose de la mâchoire. De rares cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse, certains associés à une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés. Les patients présentant des signes ou des symptômes de toxicité musculaire devront être traités conformément à la pratique médicale courante. Des cas de formation de fistule ont été rapportés, parfois associés à une nécrose et une régression tumorales, et dans certains cas à une issue fatale. Des cas de trouble de la cicatrisation des plaies ont été rapportés au cours du traitement par le sunitinib. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patients traités par SUTENT®, la plupart étant apparues chez des patients ayant des facteurs de risque identifiés pour l'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier l'exposition aux bisphosphonates par voie IV et/ou un antécédent de pathologie dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive. *Affections du rein et des voies urinaires:* Peu fréquent*: Insuffisance rénale, insuffisance rénale aigüe, protéinurie, syndrome néphrotique. Des cas de protéinurie et de rares cas de syndrome néphrotique ont été rapportés. La poursuite du traitement par SUTENT® chez les patients présentant une protéinurie modérée à sévère n'a pas été évaluée systématiquement. Le traitement par SUTENT® doit être arrêté chez les patients qui présentent un syndrome néphrotique. *Affections pulmonaires*: Peu fréquent*: Epanchement pleural, Embolie pulmonaire et insuffisance respiratoire. Des cas d'embolie pulmonaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés. Investigations: Fréquent: Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH). * Fréquence des effets indésirables calculée selon la méthode des 3/X décrite dans les Recommandations sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (Guideline on Summary of Product Characteristics) **5. Surdosage**. Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote spécifique à ce surdosage, le traitement devra consister en des mesures habituelles de traitement symptomatique. Si cela s'avère nécessaire, la substance active non absorbée peut être éliminée par des vomissements provoqués ou par lavage gastrique. Quelques cas de surdosage ont été rapportés, ces cas ont été associés à des effets indésirables cohérents avec le profil de tolérance connu du sunitinib ou n'ont pas été associés à des effets indésirables. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**: Pfizer Ltd,Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**: EU/1/06/347/001, EU/1/06/347/002, EU/1/06/347/003, EU/1/06/347/004, EU/1/06/347/005, EU/1/06/347/006. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**: Date de première autorisation: 19 juillet 06. Date de dernier renouvellement : 9 janvier 2012. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**: médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**: 16 Mars 2012. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

With Sutent® for mRCC

Charles is meeting his most important benchmarks

SUTENT®, le traitement de référence en 1ère ligne dans le traitement du carcinome rénal avancé et/ou métastasé (mRCC)[1,2]:

- Une efficacité démontrée et inégalée jusqu'à présent
  - Survie globale médiane (OS) >2 ans (±26-28 mois)[3]
  - Survie sans progression médiane (PFS) = 11.0 mois[4]
  - Taux de réponse objective (ORR, RECIST) de 47%[3]
  - Réponse complète chez 3% des patients[3]
- Plus de 5 ans d'utilisation sur le marché
  - Dans plus de 100 pays[5]
  - Plus de 150.000 patients déjà traités[5]

SUTE12F0014159-08/2012

capsules SUTENT® sunitinib malate

Make the Everyday Matter

1. Escudier & Kataja. Annals of Oncology 2010; 21 (Suppl 5): v137-v139.
2. Ljungberg et al. European Urology 2010; 58 (3): e29-e38.
3. Motzer et al. J Clin Oncol 2009; 27 (22): 3584-3590.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. N Engl J Med 2007; 356: 115–124.
5. Pfizer Oncology, IMS data on file (April 2012)

Semper sur votre **iPad**

Vous avez remarqué le QR Code en page 3 de ce numéro de Semper ? Grâce à lui, vous pouvez en deux effleurements de votre tablette préférée télécharger Semper Luxembourg et le lire quand vous voulez, où vous voulez. Mode d'emploi en un temps, trois mouvements.

1. **Scannez le QR Code**
   Si vous n'avez pas encore de lecteur de QR Code, vous avez l'embarras du choix. QR Reader est disponible pour iPhone, iPad, Android, Blackberry et Windows Phone 7.

2. **Une fois le code reconnu**, votre tablette est prête à télécharger votre numéro de *Semper Luxembourg*.

3. **Une fois votre Semper téléchargé** en pdf dans votre navigateur, il vous suffit – sur un iPad - d'effleurer l'écran pour ouvrir et enregistrer votre magazine préféré dans iBooks.

That's it !

Même si votre conjoint a emporté votre dernier numéro, vous pouvez retrouver votre *Semper Luxembourg* où vous voulez, quand vous voulez…

…Au fait, vous aviez remarqué que le format de Semper Luxembourg s'inscrit parfaitement dans votre iPad ? Mieux: nous vous offrons notre pdf à la formidable résolution de l'écran Retina de la tablette à la pomme. ■

Votre Semper **en PDF**

Nous vous offrons un service exclusif: envoyez-nous un courriel à l'adresse primeur@dsb.lu et nous vous enverrons le lien de téléchargement de votre Semper Luxembourg dès que le numéro sera «sous presse». Chaque mois, vous recevrez votre numéro avant même que le facteur l'apporte dans votre boîte aux lettres. Facile, non ?

Semper en primeur:
un simple mail à **primeur@dsb.lu**

Congrès
Avantages
medspace.lu
xembourg
Généralistes
advice.lu
center

Surveillez attentivement votre boîte aux lettres…

LAST MINUTE

Mercredi 26 septembre 2012

Conférence organisée par l'ILNAS et Luxinnovation

Ce mercredi 26 septembre 2012, l'ILNAS en collaboration avec la Chambre de Commerce et le cluster BioHealth de Luxinnovation, organise une conférence pour l'ensemble des professionnels du secteur des technologies biomédicales au Luxembourg. Cet événement aura lieu de 8h30 à 13h00 dans les locaux de la Chambre de Commerce.

AGENDA:

8h30: **Welcome of participants and Registration**

9h00: **Welcome speech**
Pierre GRAMEGNA – Director of the Chamber of Commerce

9h15: **Presentation of the National Standardization Strategy**
Jean-Marie REIFF – Director of ILNAS

9h30: **Overview of the biomedical sector in Luxembourg**
Patrizia LUCHETTA - Director of Life Sciences and Technologies, Ministry of the Economy and Foreign Trade

9h45: **Normative analysis of the biomedical sector: main results and opportunities**
Céline LAGROST – Responsible for the standardization development of the biomedical sector at the ANEC

10h30: **Coffee Break**

11h00: **Round-table "Benefits of standardization in the biomedical sector"**
Hervé PETER (moderator) – Coordinator ANEC-Standardization

12h00: **ILNAS, your partner for standardization in Luxembourg**
Marc CLEMENT – Head of the National Standards Body at ILNAS

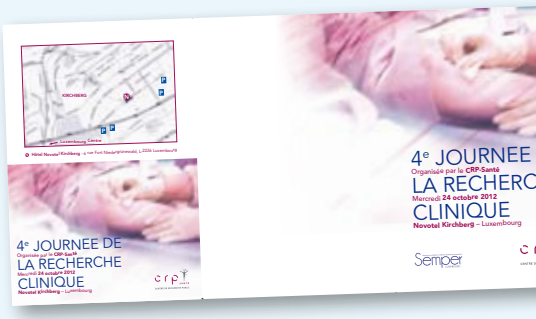
12h15: **Walking Lunch**

Participation gratuite - **Contact: anec@ilnas.etat.lu** ■

Visite officielle chez Pfizer

L'ambassadeur des Etats-Unis au Luxembourg, Son Excellence Robert A. Mandell, a visité les bureaux de Pfizer ce mercredi 5 septembre.

4e Journée de la Recherche Clinique: dernière ligne droite



Pour rappel, c'est depuis 1999 que le géant américain de l'industrie pharmaceutique possède un siège social au Grand-Duché. Et aujourd'hui, Pfizer occupe 26 personnes à Luxembourg.
Pour Pfizer, le Luxembourg est une place importante, d'autant que certaines activités d'approvisionnement et de logistique au niveau européen et mondial sont managées depuis le siège du Kirchberg.
Et bien sûr, Pfizer Luxembourg gère les commandes des hôpitaux et grossistes luxembourgeois et possède également une équipe de délégués médicaux qui assurent l'information vers le corps médical.

Enjeux politiques et économiques

S. E. Robert A. Mandell a profité de sa visite pour avoir une discussion ouverte avec les dirigeants et employés de l'entreprise. Il a ainsi pris conscience des difficultés rencontrées par l'industrie pharmaceutique innovante en Europe. Une industrie qui doit faire face à des coûts de recherche de plus en plus importants, à une limitation de l'accès au remboursement pour des nouvelles molécules et à une politique pro-génériques.
Pfizer Luxembourg espère une politique de santé positive et responsable afin de maintenir l'emploi au Grand-Duché. ■

Avec ce numéro, vous trouverez le programme de la 4e Journée de la Recherche Clinique organisée par le CIEC du CRP-Santé, en partenariat avec Semper Luxembourg.
A noter qu'en ces périodes pourtant budgétairement difficiles, l'industrie pharmaceutique a tenu à répondre présent à une manifestation dont l'ancrage international est de plus en plus marqué, témoignant par là son soutien à la recherche au Grand Duché et son engagement dans un partenariat public-privé au bénéfice de l'innovation.
A l'heure où nous mettons sous presse, le CIEC peut en effet déjà compter sur le mécénat des sociétés suivantes: *Amgen - AstraZeneca - Bayer - Celgene - Janssen - MSD - Novartis - Pfizer - Quintiles - Roche - Sanofi*

„andersArtig - grossArtig"

Dans le cadre du «Internationalen Symposium iwwer Outsider-Konscht Lëtzebuerg» se tenant les 18-19 octobre, le centre Kompass (Strassen) organise le 18 octobre de 14h30 à 16h30 un symposium et un forum d'échange sur l'art et la psychiatrie.
Le Dr Paul Rauchs, psychiatre et psychanalyste, tiendra notamment pour l'occasion une conférence sur le thème «Destins croisés – A propos de Niki de Saint Phalle et de Louise Bourgeois»

Pour plus d'infos et le programme détaillé:
Alain Stefffen
Tel. 45 42 16
art@cermm.lu - www.cermm.lu

SAVE THE DATE

EN PARTENARIAT AVEC: Semper LUXEMBOURG

Vendredi 16 novembre 2012

IMMUNO: une session parallèle pour le clinicien

Le 16 novembre prochain, le Dr François Hentges et le Dr Zimmer organisent, en partenariat avec Semper Luxembourg, une session parallèle pour les cliniciens, à l'occasion du congrès Antigen Processing and Presentation in Health and Disease.

Nous avons présenté dans notre numéro de juillet le congrès scientifique inédit intitulé «Antigen Processing and Presentation in Health and Disease», organisé les 15 et 16 novembre par les Docteurs François Hentges et Jacques Zimmer, du Laboratoire d'immunogénétique-Allergologie (LIGA) du CRP-Santé.

A l'occasion de ce congrès, qui rassemblera à Luxembourg des chercheurs et orateurs de premier plan, une session parallèle supplémentaire sera organisée spécialement pour les cliniciens du Grand-Duché.
Une occasion unique de faire le lien entre les travaux présentés et la prise en charge clinique au quotidien, aujourd'hui et demain, et ce dans trois grands domaines:

1. les maladies rhumatismales
Spondylarthrite ankylosante, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, psoriasis, maladie de Behçet

2. les maladies auto-immunes d'organes
Diabète insulino-dépendant juvénile, maladie de Basedow, maladie coeliaque, dermatite herpétiforme, syndrome de Sjögren, syndrome de Goodpasture

3. les affections neurologiques et oculaires
Sclérose en plaques, narcolepsie, myasthénie grave, rétinochoriodopathie de Birdshot, iridocyclite aigüe

Afin de permettre aux cliniciens de se libérer aisément, la session, d'une durée de maximum 2 heures, se tiendra le vendredi 16 novembre à 10h30 au parc Hôtel Alvisse à Luxembourg-Dommeldange. Tous les détails bientôt dans votre boîte aux lettres. ■

Samedi 24 novembre 2012

Approche multidisciplinaire du cancer de la prostate

La Société Luxembourgeoise d'Oncologie (SLO) organise le 24 novembre prochain, de 8h30 à 12h30, son 1er SLO Cancer Update Forum.

Au programme de ce forum interdisciplinaire organisé en partenariat avec la Société Luxembourgeoise d'Urologie, l'Association d'Enseignement Post-Universitaire et Semper Luxembourg:

- Dépistage et valeur du PSA
- Rôle de l'imagerie vis-à-vis de la biopsie
- Guidelines luxembourgeoises dans le cancer de la prostate résistant à la castration
- Nouveaux traitements oncologiques, guide et informations pratiques

Orateurs:
Dr Thierry Gil (Oncologue, Institut Bordet, Bruxelles)
Dr Paul Hoffmann (Urologue, Centre Hospitalier Nivelles-Tubize)
Pr Olivier Rouvière (Radiologue, CHU de Lyon)

Ce forum interdisciplinaire s'adressera aux médecins généralistes, aux internistes, aux urologues et aux radiothérapeutes avec un intérêt pour le cancer de la prostate. Détails pratiques (lieu, inscription) dans le prochain numéro de *Semper Luxembourg.* ■

Remboursement non-conditionnel de Xarelto®

Depuis le 1er septembre, le rivaroxaban (Xarelto® 15 mg et 20 mg) est remboursé au Grand-duché dans les deux indications attendues: fibrillation auriculaire et thrombose veineuse profonde.

Les deux indications remboursées de manière non conditionnelle et sans restrictions sont:

- la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels qu'insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire;
- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

Dans la fibrillation atriale non valvulaire, la posologie est de 1 comprimé de 20 mg une fois par jour (ou 1 comprimé de 15 mg une fois par jour en cas d'insuffisance rénale modérée - clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min).

Dans les thromboses veineuses profondes, la posologie est de 1 comprimé de 15 mg matin et soir pendant 3 semaines, puis 1 comprimé de 20 mg une fois par jour (15 mg en cas d'insuffisance rénale modérée – clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min).

Xarelto® 15 mg est disponible en emballages-calendrier de 28, 42 et 98 comprimés.
Xarelto® 20 mg est disponible en emballages-calendrier de 28 et 98 comprimés. ■

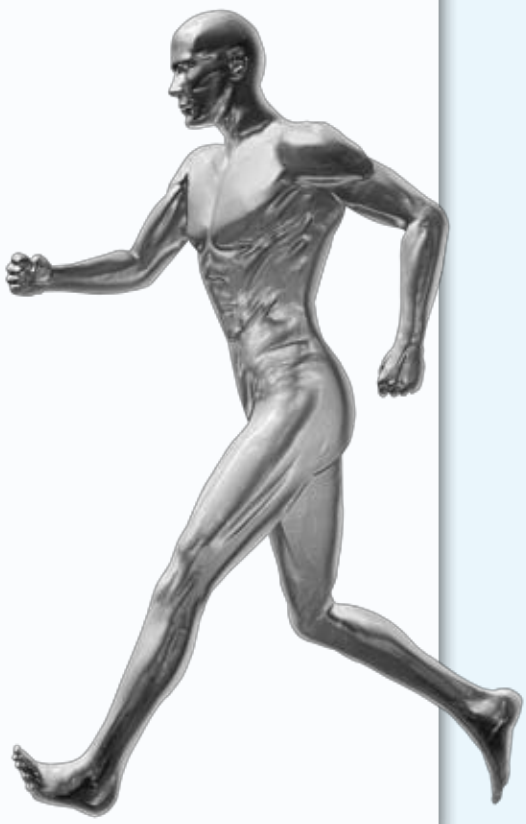
Perniso™: nouvellement disponible au Luxembourg

Perniso™ - extrait lipidique **PCSO-524™ - est** un complément alimentaire extrait de la *Perna canaliculus*. Combinaison hautement raffinée de DHA, ETA et OTA, acides gras polyinsaturés oméga-3 aux propriétés inflammatoires, Perniso™ est proposé en supplément du traitement habituel dans les pathologies inflammatoires articulaires chroniques, en particulier la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose du genou et de la hanche, ainsi que dans l'asthme et chez les sportifs en phase de préparation, de compétition ou de récupération.

La posologie recommandée est d'une capsule par jour.

En cas d'inflammation aigüe, il est conseillé de doubler la dose. ■

Perniso™ est disponible en pharmacie
infos www.perniso.com



Fausses couches
Causes, diagnostic, traitement

La gestion des fausses couches exige une stratégie médicale individuelle et systématique. L'origine des fausses couches n'est pas uniquement liée à la thrombophilie héréditaire qui n'y joue qu'un rôle secondaire. Ce sont plutôt les facteurs acquis qui provoquent des dysfonctionnements de la circulation sanguine et de la rhéologie. Les pathologies auto-immunes, l'hypercoagulabilité acquise, ou des changements dans le processus inflammatoire représentent également un risque important de fausse couche.

Dr Ulrich T. Seyfert

Le taux de fausses couches (<20 semaines de gestation) se situe entre 15 - 25% et varie en fonction de l'âge (8,9% chez les femmes entre 20-24 ans, 25% chez les femmes de 35 ans, 55% à 40 ans et 75% chez les femmes de plus de 45 ans). Une fréquence de fausses couches > 2, en particulier après 16 semaines de grossesse, et chez les jeunes femmes devrait conduire à une classification de diagnostic interdisciplinaire et différentielle. Le moment de l'apparition des fausses couches chez les femmes enceintes peut donner une indication sur les causes possibles.

Lorsqu'on se focalise seulement sur des causes gynécologiques (telles que septa, malformations), ou des causes endocriniennes et cytogénétiques, il s'avère, qu'elles ne sont à l'origine que d'environ 40 à 50% des fausses couches. C'est pourquoi, une stratégie de diagnostic systématique est nécessaire:

Stratégie de diagnostic pour la pathogenèse des fausses couches

- un diagnostic gynécologique
- un diagnostic cytogénétique (anomalies chromosomiques, antécédents familiaux)
- des tests de laboratoire pour pathologies auto-immunes (y compris les maladies du tissu conjonctif, les rhumatismes, la thyroïdite de Hashimoto)
- les causes endocriniennes (dysfonctionnement de la thyroïde, de l'hypophyse)
- les infections (telles que la maladie de Lyme, infection aiguë à CMV, à Chlamydia)
- un dysfonctionnement du système immunitaire humoral et cellulaire évoluant vers un état infectieux suivant les critères de l'OMS
- les causes hématologiques (entre autres: la sphérocytose, la thrombocytémie essentielle)
- une thrombophilie héréditaire classique de même que des troubles de modulation du PAI *(plasminogen*

activator inhibitor) dans la paroi vasculaire, avec une hyperagrégabilité réactive des thrombocytes
- l'acquisition de l'hypercoagulabilité, entre autres: résistance APC acquise et anticorps anti-phospholipides
- les facteurs d'exposition conduisant notamment à l'hyperagrégabilité des thrombocytes, entre autres: la nicotine, l'alcool et autres substances nocives ou médicaments (par exemple, l'isotrétinoïne)

Patients et méthodes

187 femmes (âgées entre 21 et 43 ans) avec ≥ 2 fausses couches, surtout avant les 12 premières semaines de grossesse (83%) ont été suivies de 2007 à 2010 dans un cabinet médical spécialisé en médecine interne / hémostatique et immuno-hématologique. En plus de l'anamnèse et d'une coopération interdisciplinaire, des tests de laboratoire ont été effectués:

Entre autres l'hémogramme avec hémogramme différentiel, tests de la fonction plaquettaire (agrégabilité plaquettaire spontanée, l'agrégation du sang total par Multiplate); le potentiel de coagulation (F2, 7, 8, 9,11), l'activation de coagulation du plasma (par exemple dimères, fragments de prothrombine), l'anticoagulant lupique, les anticorps anti-phospholipides (cardiolipine, anticorps béta-glycoprotéine), ANA (Anticorps anti-nucléaire), ENA (Antigène nucléaire extractible), les auto-anticorps de la thrombine, les anticorps thyroïdiens, la TSH, les maladies infectieuses (qui dépendent également de l'anamnèse), le diagnostic cytogénétique, le conseil génétique, des études génomiques sur les mutations (FV Leiden, 20210 et 19911 prothrombine, MTHFR, PAI 4G5G, PAI 844 AG; les mutations des plaquettes, y compris GP I et IIb / IIIa).
L'ajustement du traitement antiplaquettaire a été réalisé avec l'agrégation de sang total (Multiplate); la personnalisation du traitement à l'héparine à faible masse moléculaire se faisait par rapport au seuil culminant de l'antiXa, 4h en fonction de l'héparine à faible masse moléculaire, ainsi que sous considération des valeurs normales spécifiques liées à la grossesse et qui dépendent de la semaine de grossesse respective. Les consultations ont été réalisées en fonction de la clinique - habituellement toutes les 2-3 semaines.

Résultats:

Comme prévu, on notait une vue multifactorielle des facteurs déterminants chez les femmes examinées et désirant des enfants.

- malformations c.-à-d. des anomalies utérines dans 1% des cas
- maladies infectieuses aiguës (y compris la borréliose, les infections causées par le cytomégalovirus, la toxoplasmose) chez 3%
- causes endocriniennes surtout de la glande thyroïde (thyroïdite et hypothyroïdie) dans 8% des cas
- cause hématologique, entre autres: sphérocytose et thrombocytose chez 3%
- thrombophilie classique notamment FV Leiden, prothrombine 20210 et MTHFR associé à une hyperhomocystéinémie dans 15% des cas
- PAI troubles de modulation dans 50%
- hyperagrégabilité plaquettaire chez 60% (héréditaire et la plupart du temps acquise p.ex. aussi lors d'un processus inflammatoire)
- Combinaisons, c'est-à-dire une genèse multifactorielle dans 80% des cas

Rapports de cas:

1.H.N. 24 ans, syndrome de Sharp, anticorps anti-phospholipide 58-90 U/l béta-glycoprotéine anticorps; ENA pos; N = 3 fausses couches
FV Leiden, PAI 90ng/ml et hyperagrégabilité plaquettaire pour GPI et IIb/IIIa mutations plaquettaires. Thérapie individuelle avec de l'aspirine et de l'héparine à faible masse moléculaire.
2. F.C. 29 ans, trois fausses couches <12 semaines. FV Leiden hétérozygote et la prothrombine 20120 hétérozygote et mutations des plaquettes avec hyperagrégabilité anamnèse familiale positive.
Héparinisation (héparine à faible masse moléculaire) subthérapeutique (but antiXa 0,45 à 0,5 U/ml) en vue d'une fertilité.
3.K.J. 30 ans; désir d'enfants inaccompli. Depuis 10 ans, colite ulcéreuse, facteur de coagulation 13: 50%; TSH 70 µIU ml, anti TPO 312 UI /ml
Thérapie de substitution FXIII toutes les 4 semaines jusqu'à la 16ème semaine de grossesse; traitement hormonal de substitution pour la thyroïde au préalable d'une grossesse.

Résultats:

Pour près de 90% des patients, suite à des mesures thérapeutiques qui augmentent la tolérance, le déroulement de la grossesse pouvait se faire sans complications. Il s'agissait d'une thérapie individuelle avec de l'héparine à faible masse moléculaire et/ou de l'aspirine. En général, lors de la détection d'anticorps anti-phospholipides ou du syndrome anti-phospholipides, un traitement par aspirine et par héparine à faible masse moléculaire était administré. L'ajustement du dosage de l'aspirine, (en vue du traitement), a été réalisé sur base de l'agrégation de sang total (Multiplate), dans le but d'atteindre une valeur cible devant être comprise entre 200-400 UA. La prise d'héparine à faible masse moléculaire s'effectuait suite à l'activation de la coagulation et des contrôles anti-Xa (zone prophylactique entre 0,2 et 0,4 U/ml; zone thérapeutique entre 0,5 et 0,9 U/ml)

Résumé:

Puisque, dans le cadre de grandes études, nous manquons toujours de certaines données validées, de même

que des directives thérapeutiques individuelles, il faut tenir compte lors de l'étude clinique, du profil complexe et multifactoriel de ces femmes qui ont fait des fausses couches et qui désirent avoir des enfants. Comme pour d'autres maladies, la décision du traitement individuel sera prise suite à l'évaluation du risque et du bénéfice, effectuée par le médecin. La thérapie doit se soumettre à une surveillance par «monitoring», pour des raisons de responsabilité.

Le diagnostic génomique (génotype) doit toujours être réalisé et interprété dans le contexte de l'étude fonctionnelle (mesure de l'activité = phénotype; pour la discrimination de la résistance à l'APC acquis, p. ex.). Des conseils génétiques doivent être pris avant et après avoir reçu les rapports. Cette stratégie doit, bien sûr, être effectuée également après une étude prospective d'analyse «coût-efficacité».

La thrombophilie classique - à l'exception de la mutation FV Leiden homozygote ou des combinaisons FV Leiden hétérozygote / hétérozygote prothrombine 20210, ne joue qu'un rôle mineur dans l'origine des fausses couches, comme facteur de disposition unique, de même que la mutation MTHFR sans hyperhomocystéinémie.

Les anticorps anti-phospholipides se retrouvent chez <2% des femmes en bonne santé qui veulent des enfants, jusqu'à 20% chez les femmes sans symptômes cliniques ayant subi des fausses couches, et jusqu'à 40% chez les femmes souffrant d'immunopathies p.ex. SLE (lupus érythémateux systémique)

Les auto-anticorps thyroïdiens sont aussi associés aux fausses couches récidivantes (17-20%), ces femmes n'ont généralement pas de clinique qui indique un trouble de la thyroïde.

Ces facteurs acquis - particulièrement les anticorps anti-phospholipides, l'anticoagulant lupique, les anticoagulants plaquettaires ou l'APC-résistance acquise - dans des conditions spécifiques (par exemple, l'inflammation) procèdent lors de la première phase de la grossesse (hyperagrégabilité plaquettaire) à des variations rhéologiques défavorables et à l'activation du système immunitaire et du système de coagulation.

Lors de problèmes au cours du transfert de l'embryon, dans le cadre d'une FIV, il est recommandé d'effectuer une classification de diagnostic différentiel des facteurs de causalité possibles.

Pour l'établissement d'un guide de traitement destiné aux femmes qui désirent avoir des enfants, les profils individuels et les études fonctionnelles d'hypercoagulabilité (études prospectives de cohortes), doivent être pris en considération, en respectant un intervalle de référence qui n'est pas la fourchette normale, mais la zone de référence spécifique à la grossesse en fonction du stade de la gestation.

La condition préalable pour donner des soins optimaux à ces femmes qui veulent avoir des enfants, c'est une coopération interdisciplinaire entre le médecin de laboratoire, l'hémostaséologiste, le généticien et en particulier le gynécologue. ■

Adresse.
Dr. Ulrich T. Seyfert; Prof. agrégé (Sarre)
Médecin spécialiste en médecine interne - Hémostaseologie
26, Boulevard Grande – Duchesse Charlotte / Luxembourg
+352 2469 49

Références bibliographiques

Andersen AM Maternal age and fetal loss. BMJ 2000; 320: 1708-1712

Katz VL Spontaneous and recurrent abortion. In Katz et al. Comprehensive Gynecology. 5th ed. Philadelphia . Mosby Elsevier 2007: 16

Kupfermino MJ Thrombophilia and pregnancy .Reprod Biol Endocrinol 2001; 1: 111

Mariistella D Uva Etiology og hypercoagulable stae in woman with recurrent fetal loss. Biologics 2008: 2: 897-902

Qublan HS Acquired and inherited thrombophilia: implications in recurrent IVF. Human Reprod 2006; 21: 2694-2698

Rodger MA The association Omega-III-Fettsäuren FV Leiden and Prothrombin Gene Mutation and pregnancy complications. PLoS Medicine 2010; 7: 292-299

Sedano-Balbas S Acquired APC-Resistance, Thrombophilia and adverse pregnancy outcomes J Pregnanacy 2011:; 2011: 232840

Stagnara-Green A Thyreoid antibodies and miscarriage. J Thyroid Res 2011; 2011: 841949

LABORATOIRES RÉUNIS

INVITATION

FORUM RÉUNIS 26th SEPTEMBER 2012

UTILITY OF MOLECULAR DIAGNOSTICS OF INFECTIOUS DISEASES

LAST MINUTE
26th Sept. 2012 at 18:15
Hôtel Parc Belair
111, av du X Septembre
L-2551 Luxembourg

TIME	TOPIC	SPEAKER
18:15	Arrival of participants, Welcome drink	
18:30 - 18:40	Introduction	Prof. Dr. med. Bernard **WEBER**, CEO Laboratoires Réunis
18:40 - 19:00	Replacement of biological techniques by molecular techniques: A breakthrough in rapid detection, identification and quantification of infectious agents for diagnosis and therapy control	Prof. Dr. med. H.W. **DOERR,** Director of Medical Virology Institute, University Frankfurt
19:00 - 19:20	Benefits of rapid diagnosis of bacterial gastroenteritis	Dr. rer. nat. Sabine **KAUFMANN**, Head of Molecular Biology Dep. of Laboratoires Réunis
19:20 - 19:40	Case report - Gastrointestinal infections; risk for new-borns	Dr. med. Frank **BÜSSER**, Paediatrician, Junglinster
19:40 - 20:00	Case report - Bacterial vaginitis; risk in pregnancy	Dr. med. Marc **STIEBER**, Gynaecologist, Luxembourg
20:00 - 20:20	Advantages of molecular analysis of gastrointestinal and sexually transmitted infections	Dr. rer. nat. Tanja **SENDZIK**, Bacteria Portfolio Manager Fast-track Diagnostics
20:20	Q&A, Walking dinner	

Please register

Contact: Marie-France Fassotte **Tel.:** +352 / 780 290 372
Online: www.labo.lu **Email:** fam@labo.lu **Fax:** +352 / 780 290 512
Presentations in English

Perniso™: une arme complémentaire dans les inflammations rhumatismales et dans l'asthme

La demande en traitements «naturels» est de plus en plus pressante en pratique quotidienne. Et ce d'autant plus que le renforcement des procédures de contrôle permet aujourd'hui de rassurer tant le patient que le professionnel. Il en va ainsi de Perniso™, extrait lipidique de la moule aux orles verts de Nouvelle-Zélande, Perna canaliculus, qui intéresse les scientifiques depuis près de 30 ans et est depuis peu disponible au Luxembourg.

Dr R. Dehesbaye

L'enseignement des Maoris

Dans les années 80, les autorités sanitaires de Nouvelle-Zélande constatent que les populations Maoris vivant sur les côtes de l'île Sud du pays ne souffrent que très peu d'arthrose et d'asthme. Bien moins que les populations Maoris vivant à l'intérieur des terres de cette même île. Alors que les populations «maritimes» se nourrissent abondamment de moules qui prolifèrent dans les eaux côtières, les populations «de l'intérieur» ont une alimentation de type occidental, souvent trop riche et mal équilibrée. Ce constat suscite très vite l'intérêt des chercheurs de Nouvelle-Zélande, mais aussi d'Australie, du Royaume-Uni et du Japon.

Trente ans d'études

Dans les années 80, les premières études cliniques mettent en évidence l'action bénéfique de cet extrait naturel sur les phénomènes inflammatoires. Une première étude (double aveugle, randomisée) met en évidence l'efficacité de l'extrait sec chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde et d'arthrose. Après 1 mois de traitement, on constate une nette amélioration de la douleur, de l'œdème et de la raideur [1]. Ces premiers résultats poussent les chercheurs à continuer leurs investigations, et en 1983, Kosuge (Japon) stabilise chimiquement l'extrait, qui est ensuite cliniquement étudié et valorisé par W. Whithouse [2].

Des études *in vivo* chez les rongeurs et des études *in vitro* utilisant la chromatographie en phase liquide (CPL), la spectroscopie RMN et la spectroscopie visible UV montrent que la fraction lipidique est à l'origine de l'action sur l'inflammation. En 1993, le laboratoire Pharmalink GMBH (filiale européenne du groupe Pharmalink International) développe une méthode unique d'Extraction au CO2 supercritique (SFE) pour isoler la fraction lipidique à partir de la poudre congelée stabilisée. Cet extrait lipidique, commercialisé sous le nom de Lyprinol ou **PCSO-524™**, est étudié dans différents centres de recherche comme anti-inflammatoire. Son activité est comparée à celle d'autres huiles d'origine marine, mais aussi à des AINS [3,4,5].

Il ressort de ces études que le PCSO-524™ a une puissante activité sur la douleur, la raideur articulaire et l'œdème résultant du phénomène inflammatoire, et ce sans aucun effet secondaire ni à court ni à long terme.

Une composition différente

La composition de l'extrait lipidique de *Perna canaliculus* est originale et différente de celle des autres acides gras d'origine marine. Il contient non seulement des triglycérides, mais aussi des esters stéroliques, des stérols, des phospholipides et des acides gras libres. Parmi ces composants, les études ont permis d'identifier la fraction contenant les acides gras libres comme étant principalement responsable de l'action favorable sur l'inflammation.

Action anti-inflammatoire

Le PCSO-524™ agit au niveau des voies Lox et Cox 2 empêchant ainsi la formation des eicosanoïdes responsables de l'inflammation, mais est très peu actif sur la voie Cox1 constitutive. L'action protectrice sur la muqueuse gastrique est ainsi préservée.

Les acides gras libres contenus dans le PCO-524™ sont identifiés par des techniques de chromatographie en phase gazeuse, et comprennent les omega 3 présents également dans les huile de poisson soit DHA (C22:6) et EPA (C20:5) mais aussi d'autres acides gras libres de type omega 3, dont principalement l'OTA (C18:4) et l'ETA (C20:4).

Le **DHA** est connu pour son action anti-inflammatoire. L'**ETA** et l'**OTA** (autre composant original) agissent en inhibant le site des enzymes qui utilisent l'acide **arachidonique** comme substrat [6,7].

Alors que le DHA doit être présent en quantité importante pour exercer une action significative sur le processus inflammatoire, les ETA et OTA, par leur action ciblée au niveau des récepteurs enzymatiques, sont actifs même à faible dose.

Plus récemment l'action favorable (diminution) du PCSO-524™ sur les taux des cytoxines pro-inflammatoires que sont les TNF-α et YFN-ϒ et une augmentation des cytoxines anti-inflammatoires comme l'IL-10 ont été mis en évidence. Cette étude confirme **l'action initiale sur la douleur, la parfaite tolérance à long terme et les propriétés curatives à long terme** de l'extrait lipidique [8].

Bénéfices du PCSO-524™

Si dès les années 80 l'extrait de *Perna canaliculus* est étudié dans les pathologies inflammatoires articulaires chroniques, en particulier **la polyarthrite rhumatoïde ainsi que l'arthrose du genou et de la hanche**, d'autres pathologies inflammatoires chroniques ont été explorées. Ainsi, dans **l'asthme chronique**, par le blocage de la production des leucotriènes, le PCSO-524™ s'avère être un complément très intéressant au traitement conventionnel par β-agonistes et corticostéroïdes, et peut aider à réduire l'intensité et la fréquence des crises [9, 10, 11].

Perniso en pratique clinique

Perniso est le nom commercial du PCSO-524™ produit par le laboratoire Pharmalink, distribué en pharmacie en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg.

Posologie proposée:

- L'action sur l'inflammation chronique à partir de 3 ou 4 semaines de traitement.
- Dose recommandée: une capsule par jour.
- En cas d'inflammation aigüe, il est conseillé de doubler la dose. ■

Origine et pureté garanties

La moule aux orles verts, dont est extrait cet anti-inflammatoire naturel, provient essentiellement des eaux fraiches des baies de l'île Sud de Nouvelle Zélande. Elle est maintenant produite dans une zone bien délimitée aux eaux cristallines, loin de toute industrie. Les riverains de cette baie, peu nombreux, sont obligés d'installer leur propre station d'épuration et toute navigation à moteur est interdite dans une zone de 40 km. Le Ministère de la Santé de Nouvelle-Zélande, en collaboration avec le Ministère de l'Agriculture et de Pêcheries, conscients de la valeur de ce patrimoine naturel assurent une surveillance constante de cet «or vert».

Bibliographie
(1) Gibson RG, Gibson SL, Conway V, Chappell D. Perna canaliculus in the treatment of arthritis. Practitioner. 1980;224:955-60.
(2) Whitehouse MW, Macrides TA, Kalafatis N, Betts WH, Haynes DR, Broadbent J. Anti-inflammatory activity of a lipid fraction (lyprinol) from the NZ green-lipped mussel. Inflammopharmacology. 1997;5(3):237-46.
(3) Jacek Szechinski, Marek Zawadzki - Measurement of pain relief resulting from administration of Perna canaliculus lipid complex PCSO-524™ compared with fish oil for treating patients who suffer from osteoarthritis of the knee and/or the hip joints. Reum at ol og ia 2011; 49, 4: 244–252
(4) LAU CS, CHIU PKY, CHU EMY et al. Treatment of knee osteoarthritis with Lyprinol®, lipid extract of the green-lipped mussel – a double-blind placebo- controlled study – Progress Nutr 2004;6:17-31-
(5) Singh M, L.D. Hodges LD, Wright PF,et al. The CO2-SFE crude lipid extract and the free fatty acid extract from Perna canaliculus have anti-inflammatory effects on adjuvant-induced arthritis in rats Comp Biochem and Phys, Part B 149 (2008) 251–258-
(6) Treschow AP, Hodges LD, Wright PF, et al. Novel anti-inflammatory ω-3 PUFAs from the New Zealand green-lipped mussel, Perna canaliculus. Comp Biochem and Physiol, Part B 147 (2007) 645–656
(7) McPhee S, Hodges LD, Wright PF, et al Anti-cyclooxygenase effects of lipid extracts from the New Zealand green-lipped mussel, Perna canaliculus. Comp Biochem and Physiol, Part B 146 (2007) 346–356
(8) Chi-Ho Lee, John Hon-Kei Lum,1 Curtise Kin-Cheung Ng,2 Janice McKay,2 Yoki Kwok-Chu Butt,1 Man-Sau Wong,1 and Samuel Chun-Lap Lo1 Pain Controlling and Cytokine-regulating Effects of Lyprinol, a Lipid Extract of Perna Canaliculus, in a Rat Adjuvant-induced Arthritis Model. Evid Based Complement Alternat Med. 2009 June; 6(2): 239–245.
(9) Lello J, Liang A, Robinson E, et al. Treatment of children's asthma with a lipid extract of the New Zealand Green Lipped Mussel (Perna Canaliculus) – A double blind, randomized controlled trial. The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology. 2012 Volume 8 number 1.
(10) Wood LG, Hazlewood LC, Foster PS, et al. Lyprinol reduces inflammation and improves lung function in a mouse model of allergic airways disease. Clinical and Experimental Allergy; 2010, 1-9.
(11) Emelyanov A, et al. Treatment of asthma with lipid extract of New zealand green-lipped mussel; a randomised controlled clinical trial. Eur Respir J; 2002; 20(3): 596-600.

Pelvi-périnéologistes francophones du monde entier, unissez-vous

Reinier Opsomer

Thierry Debugne

Thierry Roumeguère

Michelle Nisolle

Gérald Simon

Jean-François Wilmart

Marie-Armelle Denis

Els Bakker

Philippe Hanson

Bertrand Tombal

C'est en qualité de délégué à la Francophonie que le Pr Reinier Opsomer présidait la 1e réunion de pelvi-périnéologie de la Régionale Belgique-Luxembourg de la Société Interdisciplinaire Francophone d'Urodynamique et de Pelvi-Périnéologie (SIFUD-PP)

Dr E.M.

Si la SIFUD-PP a désigné en son sein un délégué à la Francophonie, c'est dans une volonté de s'ouvrir à tous les francophones d'Europe et des autres continents. Parmi les différentes sections locales – belgo-luxembourgeoise, suisse, maghrébine, sub-saharienne, canadienne, c'est la plus proche qui a servi de ballon d'essai. Pour ce premier rendez-vous hors de France, avant la pause estivale, le Pr Opsomer (Saint-Luc UCL), bien connu des praticiens luxembourgeois, avait donc rassemblé un panel multidisciplinaire au sein duquel le Grand-Duché était proportionnellement bien représenté.

Modération made in Luxembourg

C'est en effet au Dr Thierry Debugne que revenait la tâche de modérer la présentation du Dr Roumeguère (ULB) sur les anticholinergiques en 2012, tandis qu'un tandem uro-gynécologique – le Dr Jean-François Wilmart et le Dr Gérald Simon – apportaient leur regard extérieur à une présentation du Dr Michelle Nisolle (Liège) et se chargeaient de modérer la présentation du Dr Nisolle sur le registre belge francophone de la prise en charge chirurgicale des prolapsus. Un choix peut-être tout stratégique lorsqu'il s'agit d'évaluer des différences inter-centres parfois délicates à interpréter…

Interdisciplinarité confirmée

L'axe porteur de l'association était donc bien respecté, puisqu'un autre sujet majeur – la place de la kinésithérapie dans la rééducation de la constipation terminale – réunissait en duo une gastro-entérologue, le Dr Marie-Armelle Denis (Bruxelles) et la bruxello-néerlandaise et médiatique Els Bakker, docteur en kinésithérapie, sous la modération du Dr Philippe Hanson, spécialiste en médecine physique et réadaptation à Mont-Godinne.

Projets pour 2012-2013

Résumés par le Pr Opsomer, les projets pour les deux années à venir de la SIFUD-PP sont:

- Créer un bureau - oserions-nous dire un «board» ?- représentant les différentes spécialités et les différents métiers;
- Prévoir deux réunions scientifiques par an;
- Organiser une prochaine réunion à Liège le 7 ou 8 novembre 2012;
- …enfin ! – organiser une réunion à Luxembourg au printemps 2013, peut-être avec les collègues de l'est de la France.

Rendez-vous donc très bientôt ou… au printemps. ■

ZYTIGA® est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.[1]

* Pour connaître les modalités de remboursement, vous pouvez contacter le centre de support de Janssen au: ☎ 800 29504

1. Résumé des Caractéristiques du Produit. Date: 5/09/2011.

© Janssen-Cilag NV/SA – 05 / 2012 – 009121 –
vu/er Dr. Erik Present, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Janssen-Cilag SA

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson&Johnson

Rubrique sous la direction du Dr Chioti, responsable du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique au CRP-Santé

La complexité croissante de la recherche clinique et son impact sur les responsabilités de l'investigateur peuvent représenter un grand défi pour ce dernier. Toutefois, lorsque son rôle et ses responsabilités sont clairs et compris, l'investigateur peut vraiment en tirer des avantages aussi bien pour sa pratique personnelle que pour ses patients.

Rôles et responsabilités de l'investigateur [1]

Les investigateurs partagent avec les institutions de recherche la responsabilité de veiller à ce que les personnes participant aux études cliniques sont adéquatement protégées. Les études doivent être conçues de sorte qu'elles soient scientifiquement valables et susceptibles de produire des résultats valides. Les investigateurs doivent également avoir les qualifications nécessaires pour

DENOMINATION DU MEDICAMENT: ZYTIGA 250 mg, comprimés • **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiratérone. *Excipients:* Chaque comprimé contient 189 mg de lactose et 6,8 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. • **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé. Comprimés ovales, blancs à blanc cassé, avec AA250 gravé sur une face. **Indications thérapeutiques :** ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: La dose recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture (voir l'information sur le Mode d'administration).La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systèmique à l'abiratérone (voir rubriques 4.5 et 5.2). ZYTIGA doit être pris avec de faibles doses de prednisone ou de prednisolone. La dose quotidienne recommandée de prednisone ou de prednisolone est de 10 mg. Les taux de transaminases sériques doivent êtres dosés avant le début du traitement , toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois ensuite. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose quotidienne de ZYTIGA, de prednisone ou de prednisolone, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle. *Hépatotoxicité:* Chez les patients développant une hépatotoxicité au cours du traitement (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT] de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement doit être interrompu immédiatement (voir rubrique 4.4). Après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales, la reprise du traitement, peut être effectuée à une dose réduite de 500 mg (deux comprimés) une fois par jour. Chez les patients pour qui le traitement a été réintroduit, les taux de transaminases sériques doivent être surveillés au minimum toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois puis tous les mois ensuite. Si l'hépatotoxicité réapparait à la dose réduite de 500 mg par jour, le traitement doit être arrêté. Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT 20 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté et ne doit pas être réintroduit chez ces patients. *Insuffisance hépatique:* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère préexistante, Classe A de Child-Pugh. En cas d'insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh), on observe une augmentation de l'exposition systémique à l'abiraterone d'environ quatre fois suite à l'administration de 1 000 mg en dose unique d'acétate d'abiratérone (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité clinique suite à l'administration de doses répétées d'acétate d'abiratérone chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C). Aucun ajustement posologique ne peut être prévu et ZYTIGA doit être évité chez ces patients. *Insuffisance rénale:* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). Cependant, il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients présentant à la fois un cancer de la prostate et une insuffisance rénale sévère. La prudence est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4). *Population pédiatrique:* L'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique n'est pas justifiée en raison de l'absence de cancer de la prostate chez les enfants et les adolescents. Mode d'administration: ZYTIGA doit être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins une heure après avoir pris les comprimés. Ceux-ci doivent être avalés en entier avec de l'eau. **Contre-indications:** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1). - Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables**: Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle et infection du tractus urinaire. Les conséquences pharmacodynamiques du mécanisme d'action de ZYTIGA peuvent entraîner une hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Au cours d'une étude de phase III, des réactions indésirables mineralocorticoides attendues ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par ZYTIGA que chez les patients sous placebo : hypokaliémie 17% *versus* 8%, hypertension 9% *versus* 7%, rétention hydrique (œdème périphérique) 25% *versus* 17 %. Chez les patients traités par ZYTIGA, des cas d'hypokaliémie de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) et d'hypertension de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés respectivement chez 4% et 1% des patients. Dans l'ensemble, les réactions minéralocorticoïdes ont été prises en charge médicalement avec succès. L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'incidence et la gravité de ces effets indésirables (voir rubrique 4.4). Tableau récapitulatif des effets indésirables: Au cours d'études incluant des patients atteints de cancer de la prostate métastasique à un stade avancé traités par un agoniste de l'hormone lutéinisante (LH-RH) ou traités précédemment par orchidectomie, ZYTIGA a été administré à une dose de 1 000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à faible dose (10 mg par jour). Il s'agissait de patients intolérants à la chimiothérapie ou en échec après un maximum de deux lignes de chimiothérapie, dont une à base de taxane. Les effets indésirables de ZYTIGA observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à <1/1 000); très rare (<1/10 000). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques:** *Infections et infestations:* Très fréquent : infection du tractus urinaire. *Affections endocriniennes:* Peu fréquent : insuffisance surrénalienne. *Troubles du métabolisme et de la nutrition:* Très fréquent : hypokaliémie; Fréquent : hypertriglycéridémie. *Affections cardiaques:* Fréquent : insuffisance cardiaque*, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie. *Affections vasculaires:* Très fréquent : hypertension artérielle. *Affections hépatobiliaires:* Fréquent : élévation de l'alanine aminotransférase. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration:* Très fréquent : œdème périphérique. * L'insuffisance cardiaque regroupe l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection. Les effets indésirables de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) survenues chez les patients traités par ZYTIGA ont été les suivants : hypokaliémie 3%, infection urinaire 2%, œdème périphérique, élévation du taux d'alanine aminotransférase, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire, 1% chacun. Hypertriglycéridémie et angine de poitrine de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observées chez < 1% des patients. Œdème périphérique, hypokaliémie, infection du tractus urinaire et insuffisance cardiaque de grade 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés chez < 1% des patients. Description d'une sélection d'effets indésirables: *Effets cardiovasculaires:* Les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'un infarctus du myocarde ou un événement thrombotique artériel dans les 6 mois précédents, un angor sévère ou instable, une maladie cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50% ont été exclus de l'étude de phase 3. Tous les patients inclus (groupe traité par la substance active et groupe placebo) ont simultanément reçu un traitement de suppression androgénique, principalement par des agonistes de la LH-RH, qui a été associé à des cas de diabète, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite cardiaque. Au cours de l'étude de phase 3, des effets indésirables cardiovasculaires ont été observés chez 11% des patients ayant reçu ZYTIGA et chez 7% des patients ayant reçu le placebo. *Hépatotoxicité:* Des cas d'hépatotoxicité avec une élévation des taux d'ALAT, d'aspartate aminotranférase (ASAT) et de bilirubine totale ont été rapportés chez des patients traités par ZYTIGA. Dans l'ensemble des études cliniques, une élévation des résultats des tests fonctionnels hépatiques (augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT de > 5 x LSN ou augmentation de la bilirubine de > 1,5 x LSN) a été rapportée chez 2% des patients traités par ZYTIGA, généralement durant les trois premiers mois de traitement. Au cours de l'étude clinique de phase 3, les patients dont le taux initial d'ALAT ou d'ASAT était élevé se sont révélés plus susceptibles de présenter une augmentation des résultats des tests fonctionnels hépatiques que ceux commençant le traitement avec des valeurs normales. Lorsque des augmentations du taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN ou de la bilirubine > 3 x LSN ont été observées, ZYTIGA a été suspendu ou arrêté. Dans deux cas, une élévation importante des résultats des tests fonctionnels hépatiques est survenue (voir rubrique 4.4). Ces deux patients, avec une fonction hépatique initiale normale, ont présenté une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de 15 à 40 x LSN et une élévation de la bilirubine de 2 à 6 x LSN. Après arrêt de l'administration de ZYTIGA, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques de ces deux patients se sont normalisées et un des patients a été traité à nouveau, sans récurrence de ces augmentations. Au cours des essais cliniques, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients atteints d'hépatite active ou symptomatique ou présentant un taux initial d'ALAT ou d'ASAT ≥ 2,5 x LSN en l'absence de métastases hépatiques et > 5 x LSN en présence de métastases hépatiques. Les anomalies des tests fonctionnels hépatiques apparues chez les patients participant aux essais cliniques ont été prises en charge de manière active par l'interruption du traitement et la reprise éventuelle de celui-ci uniquement après retour des résultats des tests fonctionnels hépatiques à leur valeur initiale (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 x LSN n'ont pas été retraités. La sécurité d'une reprise du traitement chez ces patients est inconnue. Le mécanisme de l'hépatotoxicité n'est pas connu. **Nature et contenu de l'emballage extérieur**: Flacons ronds blancs en PEHD munis d'un bouchon en polypropylène contenant 120 comprimés. Chaque boîte contient un flacon. • **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. • **NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** EU/1/11/714/001 • **Mode de délivrance:** Médicament soumis à prescription médicale • **DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** 05/09/2011. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

La protection des personnes participant aux études cliniques

effectuer la recherche en question. L'investigateur a la responsabilité de s'assurer que l'étude est effectuée conformément au protocole de d'étude, tel qu'approuvé par le comité d'éthique. Le respect des droits des volontaires implique que le consentement éclairé doive être obtenu avant qu'une personne fasse l'objet de la moindre procédure liée à l'étude.

Jugement professionnel, au-delà des compétences techniques

La responsabilité ultime de la conduite éthique de la recherche impliquant des humains bénévoles incombe à l'investigateur. Seul un jugement professionnel solide et un souci constant de l'éthique de recherche peuvent assurer la protection des participants de l'étude. C'est à l'investigateur de s'assurer que:

- La dignité personnelle et l'autonomie des participants à la recherche soient respectées.
- Les bénévoles soient protégés contre les dommages en maximisant les avantages escomptés et en minimisant les risques possibles.
- Les avantages et les inconvénients de la recherche soient partagés équitablement.

Le défi pour l'investigateur est finalement de décider de la meilleure façon de protéger les participants à la recherche, tout en réalisant des progrès médicaux et scientifiques grâce aux résultats escomptés de l'étude.

Bien que les deux objectifs ne soient pas mutuellement exclusifs, ils ne sont pas toujours dénués de conflit. C'est pourquoi il est important de comprendre la distinction entre la recherche clinique et la pratique médicale régulière pour résoudre tout conflit qui pourrait survenir. Il est également essentiel de reconnaître le potentiel de confusion de la part du participant bénévole au sujet de sa relation à l'investigateur, qui peut être aussi son médecin traitant.

Le but de la pratique médicale est de fournir un diagnostic, un traitement préventif ou thérapeutique. La «pratique médicale» implique des interventions visant uniquement à améliorer le bien-être du patient. La «recherche clinique» comprend des activités destinées visant à acquérir, améliorer et généraliser des nouvelles connaissances scientifiques et médicales.

En règle générale, dans la recherche clinique, un ensemble d'activités ou de procédures est toujours appliqué à des groupes d'individus afin de tester une hypothèse et en tirer des conclusions. Ces activités ou procédures ne fournissent pas nécessairement des avantages directs. La ligne entre la pratique médicale et de la recherche clinique est souvent floue.

De nouvelles procédures - parfois utilisées en milieu hospitalier - ne constituent pas nécessairement la recherche et souvent, la recherche et la pratique peuvent se dérouler simultanément. C'est alors que le jugement professionnel de l'investigateur prend tout son sens pour maintenir le respect du protocole de recherche et pour tenir le participant à l'étude informé de son rôle ainsi que de sa relation avec le chercheur ou l'investigateur. Les personnes qui seraient utilisées comme sujets de recherche sans leur consentement seraient trompées dans cette relation de confiance avec le médecin investigateur, même si elles ne sont pas vraiment lésées.

Un bon sens critique est donc nécessaire tout au long du processus de recherche afin d'évaluer les contrôles nécessaires au respect de l'éthique. Il peut être tentant de valoriser les connaissances plus fortement que les droits fondamentaux de l'homme lorsque l'on est excité par la perspective d'une nouvelle méthode scientifique ou d'une nouvelle connaissance. Pour éviter cela, il faudrait prendre en considération les questions suivantes avant d'entreprendre une nouvelle étude.

- Quels types de personnes seront inclus ? Considérer cela d'un point

de vue éthique ainsi que sur base des critères d'inclusion nécessaires à l'étude.
  - o Quelles sont les alternatives ?
  - o Certains parmi les participants potentiels peuvent encourir plus de risques que d'autres?
  - o Ou obtenir plus d'avantages?
  - o Tous les participants potentiels sont-ils capables de comprendre le processus de consentement?

- Quelle est votre relation avec le patient?
  - o Etes-vous aussi son médecin traitant, un parent, employeur ou de toute autre position d'autorité?
  - o Est-ce que le patient vous a délégué ses décisions de participer à la recherche en question?
  - o Est-ce que le patient est à l'aise pour vous poser des questions?
  - o Êtes-vous à l'aise pour poser des questions approfondies pour vous assurer qu'il ou elle comprend bien l'étude avant de s'engager?

- Comment traitez-vous quelqu'un avec une méthode ou intervention qui n'a pas encore été avérée comme étant sûre ou efficace?
- Etes-vous tellement impliqué dans la «science», l'édition, la présentation ou la subvention de projets de recherche qu'il existe un potentiel de conflit d'intérêt?

Celles-ci sont parmi les nombreuses questions que les investigateurs doivent se poser régulièrement. Il n'existe pas de procédure opératoire standard pour résoudre les problèmes potentiels qui peuvent survenir lorsque des patients humains sont impliqués dans la recherche. L'avenir de la science dépend de la bonne volonté et de la confiance du public. Les chercheurs/investigateurs doivent dès lors comprendre et respecter leur devoir envers les volontaires humains.

Le déroulement de l'étude

L'investigateur est personnellement responsable de la conduite du projet de recherche et des activités du personnel sous sa supervision. L'investigateur principal est tenu de mener l'étude selon les principes suivants:

- Le plan d'investigation clinique ou protocole (incluant les exigences du comité d'éthique)
- Les politiques institutionnelles (règlement hospitalier ou de l'institut de recherche)
- Les réglementations et recommandations en vigueur (directive européenne, règlements grand-ducaux, ICH GCP guidelines,…).

Tout investigateur au Luxembourg peut trouver toutes les informations nécessaires en visitant les sites internet suivants: www.crp-sante.lu/ciec et www.luxclin.lu, ou bien contacter directement le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) au +35226970800. ■

DOCUMENTS ET RÉFÉRENCES POUR L'INVESTIGATEUR CLINIQUE

- o International Conference on Harmonisation, Good Clinical Practice (ICH GCP). 1.34 Investigator. http://ichgcp.net/?page_id =377
- o US Department of Health and Human Services, Office for Human Subjects Research Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html
- o International Conference on Harmonization, Good Clinical Practice (ICH GCP). 1.36 investigator's brochure. http://ichgcp.net/?page_id=381
- o Society of Clinical Research Associates. Education, http://www.socra.org/html/education.htm.
- o US Food and Drug Administration. Statement of investigator (Title 21, Code of Federal Regulations Part 312) http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM074728.pdf

Référence:

1. Protecting study volunteers in research: a manual for investigative sites. Cynthia McGuire Dunn, Gary Chadwick. CenterWatch. ISBN 978-1-930624-64-1.

AXURA® 20 mg 1x par jour

AXURA®. Vous-même plus longtemps.

Ensemble plus longtemps.

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4e semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphane, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage*. Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd ≈ 10 l/kg ; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques*. Excipients*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation*. Nature et contenu de l'emballage extérieur*: 10 mg: 50 ou 98x1 comprimés; 20 mg: 42 ou 98x1 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.

AXURA® Memantine

MERZ

La castration des handicapés mentaux

Castration mythique: Saturne mutilant son père Uranus au moyen d'une faux; Giorgio Vasari, Palazzo Vecchio, Florence, 1555.

Le sujet n'était guère controversé au début du 20ème siècle. Dans certains États américains (Indiana, 1907) furent édictées les premières lois permettant à l'administration de stériliser d'office les personnes simples d'esprit ou handicapées. Douze états fédéraux américains ratifièrent ce type de loi jusqu'en 1913. Le promoteur le plus acharné de ce programme fut la Fondation Rockefeller - des médecins juifs étaient par conséquent impliqués dans ces programmes eugéniques. Le gouvernement social-démocrate de Suède promulgua des lois similaires en 1922 sans que cela ne choquât le moins du monde l'opinion éclairée d'Europe. L'Europe continua à se taire, quand Hitler édicta ces mêmes lois contre les handicapés du Reich, il n'y eut de protestations que dans le haut clergé catholique.

Dr Henri Kugener

Un congrès tenu à Berlin en août 1935 (Luxemburger Wort du 26.8. et 27.8.1935) perça l'abcès et montra à quel point le sujet était controversé: alors que l'Allemagne hitlérienne se fit forte pour la stérilisation des malades, des pays libéraux dont les Pays-Bas, le Brésil, l'Espagne firent opposition. Ce qui n'empêcha pas le congrès de se terminer sur une déclaration tout à fait manipulée: le neuropsychiatre Oswald Bumke (1877-1950), titulaire de la chaire de psychiatrie à l'université de Giessen - président du congrès, joua un rôle particulièrement détestable en remplaçant le vote par pays par un vote par tête présente. Or les Allemands comme organisateurs du congrès représentaient la grande majorité des congressistes…

Parmi les protagonistes de la stérilisation, notons le médecin-légiste suisse François Naville (1883-1968) de Genève. Souvenons-nous du psychiatre Ernst Rüdin (1874-1952) de St. Gall, eugéniste très écouté d'Adolf: «*Der Führer hat dem Direktor der deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München, Professor Dr. Ernst Rüdin, aus Anlaß der Vollendung seines 70. Lebensjahres in Würdigung seiner grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiete der Erbforschung den Adlerschild des deutschen Reiches mit der Widmung „Dem Bahnbrecher der menschlichen Erbpflege" verliehen*» (Luxemburger Wort du 21.4.1944). Eh oui, le rôle de la Suisse dans la recherche eugénique n'est pas un titre de gloire.

Nous ignorons l'attitude des juristes luxembourgeois, absents à la conférence de Berlin en 1935. Ensemble avec l'eugéniste Friedrich Stumpfl (1902-1994), dans le service duquel les nazis le caseront («zwangsverpflichtet»), Armand Mergen (1919-1999) étudiera

les gens du voyage tyroliens et les Jenisch et les caractérisera comme des asociaux – tout en évitant de se prononcer sur des traitements possibles... On passait vite sous un bistouri de castration dans cette Allemagne hitlérienne. Il suffisait d'être schizophrénique, épileptique, aveugle ou sourd. En 1936 un quotidien luxembourgeois polémiqua: «*Da ist der Reichsinnenminister Dr. Frick der sich als glühender Kommunist schon im Jahre 1923 in den Hitlerputsch eingeschlichen hat und seine wahre bolschewistische Gesinnung durch die Begünstigung von blutbesudelten Rechtsradikalen tarnte. Dieser Marxist Frick hat den braven Katholiken Adolf Hitler verleitet, das Sterilisationsgesetz zu erlassen und gläubige Katholiken der Zwangssterilisierung zu unterwerfen*» (Escher Tageblatt du 6.7.1936). En fait la loi ne visait jamais les catholiques mais bien les demi-juifs à partir de 1942!

Un candidat à la castration se réfugiant au Grand-duché

Une nouvelle insolite fit sursauter le public luxembourgeois: «*Luxemburg, 14. Jan. Der Kastration durch die Flucht entgangen. Unter den vielen Menschen, die das neue Nachtasyl in Pfaffenthal aufsuchen, befand sich dieser Tage auch ein junger Deutscher, der seine Heimat verlassen hatte, weil man ihn wie sich an Hand der vorgezeigten Papiere ergab vorgeladen hatte, um sich zur Kastration zu melden. Man sagte dem jungen Mann, der einer jungkatholischen Organisation angehörte nach, dass er schwachsinnig sei und die Entmannung auch gegen seinen Willen an ihm vorgenommen werden sollte. Diesem Schritt kam der junge Mann zuvor, indem er die deutsche Grenze hinter sich liess*» (Escher Tageblatt du 14.1.1937). Simple d'esprit, peut-être. Mais assez lucide pour comprendre qu'il fallait prendre la poudre d'escampette et déguerpir au plus vite! En fait il avait la possibilité d'un recours endéans les 4 semaines – ses chances étaient minimes, pour ne pas dire nulles: 2.500 stérilisations refusées pour 60.000 interventions pratiquées entre janvier 1934 et octobre 1935 (Luxemburger Wort du 25.10.1935).

Castration au cours de l'opération d'une hernie, Caspar Stromayr, Practica copiosa von dem Rechten Grundt Deß Bruch Schnidts, Lindau 1559.

Le fugitif était-il à l'abri au Grand-duché? Que non! «*Die Polizei nahm sich dieser Tage einer Berlinerin an, die sich ohne Einreiseerlaubnis in Luxemburg aufhielt. Sie wurde abgeschoben*» (Luxemburger Wort du 5.2.1936). «*Abgeschoben. Ein Ausländer, Krankenpfleger von Beruf, hielt sich in der Stadt auf. Weil er gegen unsere Ausländergesetze verstieß, wurde er durch Agenten der Geheimpolizei abgeschoben*» (Luxemburger Wort du 15.1.1937). Absence en fait d'une législation réglant le droit d'asile! D'où application plus que pusillanime des lois d'immigration par des autorités confrontées avec une soudaine affluence d'étrangers. Les plus durement touchés étaient les Juifs allemands: «*…fünfzig israelitischen Flüchtlinge, die vorige Woche ins Großherzogtum gekommen und leider wieder nach Deutschland abgeschoben werden mußten [..] Daß nun trotzdem diese Unglücklichen wieder über die deutsche Grenze gebracht werden mußten, ist nur, wie bereits angedeutet, dadurch zu erklären, daß bei einem längeren Verweilen derselben auf luxemburgischem Territorium zu befürchten stand, daß in den ersten Tagen noch weitere Züge deutscher Flüchtlinge in weit größerem Maße bei uns auf dieselbe systematische Weise eingetroffen wären, und diesem System notgedrungen, unbedingt ein Riegel vorgeschoben werden mußte*» (Escher Tageblatt du 31.5.1938). Le fugitif au sexe «à risque» fut-il victime de la même intransigeance, nous l'ignorons.

La castration des délinquants

Cinq ans plus tard, une émasculation fut ordonnée par un tribunal spécial à Luxembourg en 1943 sur la personne d'un délinquant indigène: le prêtre Corneil Arendt, né à Clervaux le 11 juin 1901, éliminé du clergé en France pour avoir abusé d'enfants mineurs et renvoyé au Luxembourg où on le nomma vicaire à Berl. En 1939 il abusa d'un proche parent d'abord, de deux garçons ensuite, dont l'un était sacristain dans sa paroisse. Arendt fut condamné à 8 ans de prison ferme, à la perte de ses droits civils… et à la perte de sa masculinité (Luxemburger Wort du 14.4.1943). Le nom du chirurgien «exécuteur» de cette peine reste évidemment un secret bien gardé.

La stérilisation de délinquants sexuels redevint un sujet d'actualité, quand un certain Jürgen Bartsch demanda à être opéré en Allemagne en 1976, et ne survécut pas à l'anesthésie générale. Les techniques ont évolué, les problèmes fondamentaux restent. Depuis 2010 la Pologne procède systématiquement à la castration chimique de tous les condamnés pour inceste et viol de mineur. Notre justice suivra-t-elle l'exemple? L'opinion publique ne s'opposerait pas, bien au contraire. ■

Le Journal du médecin Reprint

L'étude FACT II confirme une fois de plus la supériorité de la fésotérodine

Professeur Karel Everaert

Après l'étude FACT I[1], l'étude FACT II[2] a récemment été publiée (FACT signifie Fesoterodine Assessment and Comparison versus Tolterodine). Les résultats ont été confirmés: les deux études indiquent en effet que la fésotérodine est meilleure que la toltérodine pour traiter la vessie hyperactive (VH) et l'incontinence impérieuse.

Le Professeur Karel Everaert (Urologie fonctionnelle, UZ Gent) connaît bien cette problématique. *«Le principal groupe que nous recevons en consultation à l'hôpital souffre de formes graves d'incontinence, qui résistent souvent aux thérapies. Il s'agit de patients souffrant de pertes urinaires fréquentes ou importantes, qui ont une petite vessie, qui doivent souvent se lever la nuit, qui souffrent de pertes urinaires la nuit, etc. Ces patients ne sont pas uniquement aidés par les exercices de miction en première ligne. 90% des formes moins graves sont traitées par le médecin traitant ou d'autres spécialistes.»*

Concept de FACT II

FACT II est une étude randomisée en double aveugle, organisée sur 12 semaines pour des patients adultes (≥ 18 ans), se plaignant de VH depuis au moins trois mois. Pour participer à l'étude, les patients devaient présenter en moyenne sur 24 heures plus d'une perte urinaire par incontinence impérieuse et uriner au moins huit fois par jour. Les patients randomisés se sont vus administrer soit de la fésotérodine 4 mg pendant une semaine pour ensuite passer à 8 mg pendant les onze autres semaines, soit de la toltérodine ER 4mg, soit du placebo. Le nombre de participants était considérable puisque pas moins de 2.417 patients ont pris part à l'étude (contre 1.712 pour l'étude FACT I). *«Tout le mérite revient à Pfizer d'avoir organisé deux études différentes rassemblant un nombre de patients aussi important. Ces études nous ont fourni les preuves nécessaires pour reprendre la fésotérodine dans le formulaire à l'hôpital».*

Critères d'évaluation

Le résultat a été évalué sur la base d'un journal de miction sur trois jours, de deux questionnaires (le PPBC – Patient Perception of Bladder Condition – et l'UPS – Urgency Perception Scale) aux semaines 1, 4 et 12 et d'un questionnaire OAB qui devait être complété au début de l'étude et à la semaine 12. Le critère d'évaluation primaire concernait la perte urinaire par incontinence impérieuse.

Après 12 semaines, les patients du groupe traité à la fésotérodine 8 mg présentaient une amélioration moyenne sensiblement supérieure des principaux paramètres du journal, dont l'incontinence impérieuse (critère d'évaluation primaire) (p=0,0072), le nombre de mictions (p=0,0016), le nombre d'épisodes impérieux (p<0,0001), le nombre d'épisodes impérieux graves (p=0,0001) et la somme de la fréquence des épisodes impérieux (p<0,0001); ces améliorations ne se retrouvaient toutefois pas au niveau des mictions nocturnes (p=0,1661) ni à celui du volume de miction par miction (p=0,0525). La supériorité de la fésotérodine sur la toltérodine était évidente dès la semaine 4.

Pouvoir se contrôler

Les deux produits enregistrent des résultats sensiblement supérieurs à ceux du placebo. Après 12 semaines, il y a beaucoup moins d'épisodes d'incontinence impérieuse avec la fésotérodine qu'avec la toltérodine.

«Le pourcentage de patients pouvant se contrôler après 12 semaines est de 6/10. Ce résultat est considérable. Ce résultat est comparable aux résultats sur cinq ans après le placement d'une bandelette dans les cas d'incontinence d'effort», explique le Professeur Everaert. *«De plus, de nombreux patients ne peuvent pas encore parfaitement se contrôler, mais affichent de nettes améliorations. Il faut alors voir en fonction de la personnalité si les patients peuvent vivre de cette façon. Certains n'y arrivent pas. Il existe alors des traitements plus agressifs, qui ne sont pas toujours plus efficaces ou qui présentent certains inconvénients.»*

Tolérance

Une bouche sèche et la constipation reviennent plus souvent pour la fésotérodine, avec respectivement 28% et 4% contre 13% et 3% pour la toltérodine. *«La fésotérodine est plus efficace, mais entraîne plus d'effets secondaires. Plus l'atteinte des patients par la maladie est importante, plus le patient sera compliant malgré les effets secondaires. Parmi les raisons poussant les patients à interrompre le traitement, les effets secondaires n'arrivent pas en première position. La cause principale est l'effet insuffisant. Il faut faire preuve d'une plus grande prudence avec les patients atteints de la maladie de Parkinson et les personnes âgées, chez qui l'impaction fécale et les troubles du comportement peuvent survenir à des doses d'anticholinergique supérieures à la normale. C'est à ce niveau que se situe le principal avantage des nouveaux produits comme la fésotérodine, qui sont plus efficaces».*

Références:
1. Herschorn S et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. BJU International 2009;105:58-66
2. Kaplan S et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. BJU International 2010; Sep 21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09640.x. [Epub ahead of print]

Semper Luxembourg 126336 septembre 2012

Vessie hyperactive

Le temps d'arriver aux toilettes

La prise en charge de femmes présentant un problème d'urgence mictionnelle, avec ou sans incontinence urinaire, doit être globale. En pratique c'est ce que fait le Dr Frédérika Deneft (urologue, CHU Tivoli, La Louvière) avec enthousiasme et avec succès.

Docteur Frédérika Deneft

Tout âge et toute étiologie confondus dans la population générale, environ une femme sur trois a un problème de fuite urinaire. Le diagnostic différentiel entre incontinence par urgenturie et à l'effort est majoritairement clinique. Dans 80% des cas, le diagnostic peut être posé en prenant suffisamment le temps pour l'anamnèse et en posant les bonnes questions.

Plus qu'un handicap

Parmi les plaintes les plus invalidantes il y a la fuite urinaire, mais même sans fuite, l'urgence mictionnelle est citée par toutes les femmes avec vessie hyperactive comme fortement dérangeante. *«Ce sont les femmes qui se retrouvent assises entre deux voitures en rue pour uriner, ou chez qui l'urine commence à couler dès qu'elles ont poussé sur le bouton de l'ascenseur pour rentrer chez elles. Une fréquence de miction augmentée les dérange moins. En présence de nycturie, les femmes qui ont des difficultés à se rendormir, sont évidemment aussi handicapées»*, constate le Dr Deneft.

L'impact sur la vie sociale peut être important. Dans les cas extrêmes, elles évitent de quitter la maison. *«Etant plus sédentaires, les femmes plus âgées en général s'accommodent mieux, mais pour celles qui se mobilisent difficilement, se rendre très souvent aux toilettes est pénible et le temps de bouger, elles sont souvent déjà mouillées. Les femmes plus actives ont peur de sortir. Leur premier souci est de chercher où sont les toilettes et si elles sont absentes, c'est la panique et la panique renforce l'urgence.»*

Un fatalisme

«Pour beaucoup de femmes, les fuites urinaires sont taboues, elles signifient une perte de la féminité et sont un signe de vieillissement. D'une part, les femmes manquent d'information, de l'autre, les pharmaciens, vers lesquels les femmes se tournent, sont surtout distributeurs de protections et n'encouragent pas nécessairement à consulter» explique le Dr Deneft. *«L'incontinence étant considérée comme un fatalisme, le premier réflexe n'est pas de consulter. Celles qui le font, se tournent en premier lieu vers leur gynécologue ou leur médecin traitant.»* Une femme urologue dans une consultation d'urologie donne une autre dimension, et par rapport à ses collègues masculins, le Dr Deneft voit beaucoup de femmes présentant un problème d'incontinence.

Une prise en charge globale

La prise en charge d'une urgence mictionnelle va plus loin que la prescription d'un anticholinergique. Il y a tout d'abord une éducation importante à réaliser car la première chose que les femmes font en cas de fuites urinaires, c'est de réduire fortement leurs boissons. Ce qui aura un effet contraire sur la vessie. *«J'explique alors que la vessie n'est qu'un muscle qu'il faut entraîner pour ne pas perdre sa fonction. En remplissant de moins en moins la vessie, elles devront uriner pour des plus petites quantités. Donc, bien s'hydrater et se présenter régulièrement aux toilettes. L'objectif est d'avoir 2,5 à 3 h entre deux mictions chez une femme qui s'hydrate correctement. Pour une urgence pure, je conseille rarement un entraînement par kinésithérapeute, mais reprendre le contrôle de sa vessie est indispensable. Quand le besoin d'uriner ne peut plus être postposé, il suffit parfois d'une distraction, de faire vite autre chose pour que l'urgence passe.»*

A l'avant des effets secondaires

De plus, le Dr Deneft donne des conseils d'alimentation pour lutter contre la constipation, en prévenant les patientes que *«les médicaments que je vais prescrire peuvent constiper. Si vous avez déjà une tendance à la constipation, il est essentiel de boire plus, de manger autrement et de bouger plus.»*

Ceci dit, la fésoterodine est bien mieux tolérée que les anticholinergiques de première génération.[1] *«La sécheresse buccale est supportable et justifie rarement l'arrêt du médicament.[2] Sauf dans les cas neurologiques, je commence toujours par 4 mg de fésoterodine et chez environ 1 patiente sur 3, je dois augmenter à 8 mg. Après 15 jours déjà, les patientes remarquent un changement, et leur première constatation est simplement le temps d'arriver aux toilettes.»*

Références:

1: The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis
Christopher R. Chapple a,*, Vik Khullar b, Zahava Gabriel c, Dominic Muston c, Caty Ebel Bitoun d, David Weinstein. European urology 54 (2 0 0 8) 543–562

2: Kaplan S et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. BJU Int 2011; 107(9):1432-40

Besoin urgent et fuite urinaire: un point de vue féminin

Docteur Véronique Keppenne

Pour bon nombre de femmes, les incontinences urinaires restent un tabou. Peut-être un peu moins chez les plus jeunes patientes, dans un environnement professionnel ou social féminin stimulant les confidences, mais cela dépend beaucoup aussi de l'éducation. En cas de vessie hyperactive, les anticholinergiques/antimuscariniques de 2ème génération permettent de réduire les fuites avec moins d'effets secondaires.

Le Dr Véronique Keppenne, urologue travaillant au CHU de Liège et au CHR de Huy, voit beaucoup de femmes consultant pour incontinence. *«Certaines en parlent très facilement, par contre, pour d'autres l'incontinence reste un problème dont elles ont honte.»*

Le déclic pour consulter

«En général, une fuite brutale d'urine dans une situation où on ne peut pas se cacher, fait consulter les femmes qui n'osent pas en parler dans leur entourage», a remarqué le Dr Keppenne. Les fuites peuvent arriver lors de la pratique d'un sport ou en faisant les courses en ville et n'ayant pas la possibilité d'arriver à temps aux toilettes. Elles sont les plus dérangeantes et déclenchent la consultation. *«En cas de besoin urgent, il y un délai de sécurité qui peut cependant varier de trois quarts d'heure à 30 secondes. Le problème n'est supportable que quand on sait qu'on arrivera à temps aux toilettes.»*

Image de soi perturbée

L'impact sur la vie professionnelle, sociale, familiale et relationnelle peut être important. Alors qu'une minorité de femmes seulement minimalise leur problème, la plupart du temps, l'incontinence est très mal vécue et dévalorisante. *«Et cela peut aller très loin, jusqu'à la dépression, l'image de soi étant fortement perturbée... Se lever trois fois lors d'une réunion pour aller aux toilettes, est mal vu. Et que penser des caissières qui ne peuvent pas quitter leur place... Alors, en fonction de leurs activités, les femmes limitent leurs apports hydriques, par exemple, deux heures avant une activité sportive. Le type de boisson à éviter varie individuellement, mais en général la quantité est réduite.»*

Diagnostic différentiel

Contrairement à l'incontinence à l'effort qui est favorisée par les grossesses, et donc typiquement féminine, le problème de l'urgenturie se rencontre dans les deux sexes et peut survenir à tous les âges. C'est surtout l'anamnèse qui peut faire le diagnostic différentiel. A l'échographie, *«quand la patiente tousse et qu'on voit une mobilité importante de l'urètre lors de la fuite, il s'agit d'une incontinence à l'effort. En cas d'incontinence par urgence mictionnelle, on peut avoir une fuite en toussant aussi, mais l'urètre ne bouge pas trop, c'est plutôt la vessie qui chasse l'urine à gros jet d'un coup. L'effort peut provoquer l'urgence aussi, car il s'agit d'une vessie instable, hyperactive. Par contre, en dormant, la vessie est beaucoup plus calme et immobile. D'ailleurs, la capacité de la vessie est souvent plus grande la nuit que la journée. Dans un certain pourcentage de cas, l'incontinence est mixte.»*

Choisir un anticholinergique

Le traitement de l'incontinence urinaire par impériosité est médicamenteux. Malheureusement en pratique le coût et les effets secondaires des anticholinergiques en limitent encore trop souvent l'utilisation, les effets secondaires étant la cause principale d'arrêt du médicament. *«Heureusement avec les nouveaux anticholinergiques de troisième génération, comme la fésoterodine, on constate moins de bouche sèche, de constipation ou de vue trouble. La perception de l'urgence diminuant nettement, les femmes sont plus rassurées et les vessies plus calmes. De plus, la vessie se contracte moins vite et moins fort, les fuites diminueront donc parce qu'elles auront plus de temps pour se rendre aux toilettes.»* Le nombre de femmes sans incontinence par urgence mictionnelle était de 64% après 12 semaines[1] dans l'étude FACT1. Mais le nombre d'épisodes d'incontinence par urgence mictionnelle est déjà réduit de 50% après une semaine et de 100% après 4 semaines[2] dans l'étude FACT2.

Dans tous les cas d'incontinence, la rééducation périnéale est conseillée. Cette kiné spécialisée est souvent pratiquée par des femmes, encore faut-il que les patientes puissent s'y rendre. Ce qui pour les mères de famille qui travaillent et pour certaines femmes âgées peut nécessiter quelques adaptations.

Réalisation UBM Medica

Références:

1. Herschorn S et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. BJU Int 2009;105:58-66
2. Kaplan S et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. BJU Int 2011; 107(9):1432-40

Article rédigé à la demande de Pfizer.
Les propos reccueillis par le journaliste n'engagent que l'interviewé.

Pfizer
Trouvez une solution pour vos patients souffrant d'hyperactivité vésicale[1]
Répondre aux besoins individuels de vos patients avec Toviaz®[2]
Efficacité[3,4] • Tolérance[4] • Posologie adaptée[2]
Toviaz®
fumarate de fésotérodine
Efficacité dans l'incontinence urinaire d'urgence[3,4]

TOVI12Z0013619 © Pfizer Limited 2011. Tous droits réservés. Date de préparation: avril 2012.

DENOMINATION DU MEDICAMENT TOVIAZ® 4 mg, comprimés à libération prolongée TOVIAZ® 8 mg, comprimés à libération prolongée **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** TOVIAZ® 4 mg: Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg de fumarate de fésotérodine correspondant à 3,1 mg de fésotérodine. Excipients à effet notoire Chaque comprimé à libération prolongée à 4 mg contient 0,525 mg de lécithine de soja et 91,125 mg de lactose monohydraté. TOVIAZ® 8 mg: Chaque comprimé à libération prolongée contient 8 mg de fumarate de fésotérodine correspondant à 6,2 mg de fésotérodine. Excipients Chaque comprimé à libération prolongée à 8 mg contient 0,525 mg de lécithine de soja et 58,125 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé à libération prolongée Les comprimés de 4 mg sont bleu clair, ovales, biconvexes, pelliculés et portent les lettres « FS » gravées d'un côté. Les comprimés de 8 mg sont bleus, ovales, biconvexes, pelliculés et portent les lettres « FT » gravées d'un côté. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale. **Posologie et mode d'administration** Chez l'adulte (sujets âgés inclus) La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée à 8 mg une fois par jour. La dose maximale journalière est de 8 mg. L'effet optimal du traitement a été observé après 2 à 8 semaines. Par conséquent, il est recommandé de réévaluer individuellement l'efficacité chez les patients après 8 semaines de traitement. Chez les sujets ayant une fonction hépatique et une fonction rénale normales et recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose maximale journalière de TOVIAZ® est de 4 mg une fois par jour. Insuffisance hépatique et rénale Le tableau suivant donne les recommandations de posologie journalière pour les sujets souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, en l'absence et en présence d'inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4. Insuffisance rénale[1] Légère Inhibiteurs modérés[3] ou puissants[4] du CYP3A4: Aucun: 4 → 8 mg[2] Modéré: 4 mg Puissant: Doit être évité Insuffisance rénale[1] Modérée Inhibiteurs modérés[3] ou puissants[4] du CYP3A4 Aucun: 4 → 8 mg[2] Modéré: 4 mg Puissant: Contre-indiqué Insuffisance rénale[1] Sévère Inhibiteurs modérés[3] ou puissants[4] du CYP3A4 Aucun: 4 mg Modéré: Doit être évité Puissant: Contre-indiqué Insuffisance hépatique Légère Inhibiteurs modérés[3] ou puissants[4] du CYP3A4 Aucun: 4 → 8 mg[2] Modéré: 4 mg Puissant: Doit être évité Insuffisance hépatique Modérée Inhibiteurs modérés[3] ou puissants[4] du CYP3A4 Aucun: 4 mg Modéré: Doit être évité Puissant: Contre-indiqué [1] IR légère FG* = 50-80 ml/min ; IR modérée FG = 30-50 ml/min ; IR sévère FG = <30ml/min [2] Augmentation de dose prudente. [3] Inhibiteurs modérés du CYP3A4.Voir rubrique 4.5 [4] Inhibiteurs puissants du CYP3A4. Voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5. *Filtration glomérulaire TOVIAZ® est contre-indiqué chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de TOVIAZ® chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Contre-indications** - Hypersensibilité à la substance active ou aux arachides ou au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Rétention urinaire - Rétention gastrique - Glaucome à angle fermé non contrôlé - Myasthénie grave - Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) - Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère - Rectocolite hémorragique grave - Mégacôlon toxique **Effets indésirables** La tolérance de la fésotérodine a été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur un total de 2.859 patients présentant une hyperactivité vésicale, dont 780 ont reçu un placebo. En raison des propriétés pharmacologiques de la fésotérodine, le traitement peut avoir des effets antimuscariniques légers à modérés tels que sécheresse buccale, sécheresse oculaire, dyspepsie et constipation. La sécheresse buccale, le seul effet indésirable très fréquent, est survenue chez 28,8 % des patients du groupe sous fésotérodine contre 8,5 % de ceux sous placebo. La majorité des effets indésirables sont apparus au cours du premier mois de traitement, à l'exception de cas de rétention urinaire ou de volumes résiduels urinaires post-mictionnels de plus de 200 ml, qui peuvent apparaître après un traitement prolongé et ont été plus fréquents chez les hommes que chez les femmes. Les informations ci-dessous présentent la fréquence des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés par placebo. Les effets indésirables rapportés dans ce tableau sont ceux qui ont été très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 et < 1/10) ou peu fréquents (≥ 1/1.000 et < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Systèmes Organes Affections cardiaques Peu fréquents*: Tachycardie, palpitations Affections du système nerveux Fréquents: Sensations vertigineuses, Céphalées Peu fréquents*: Dysgueusie, Somnolence Affections oculaires Fréquents: Sécheresse oculaire Peu fréquents : Vision floue Affections de l'oreille et du labyrinthe Peu fréquents*: Vertiges Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquents: Gorge sèche Peu fréquents*: Douleur pharyngo-laryngée, Toux, Sécheresse nasale Affections gastro-intestinales Très fréquents: Sécheresse buccale Fréquents: Douleur abdominale, Diarrhées, Dyspepsie, Constipation, Nausées Peu fréquents*: Gêne abdominale, Flatulences, reflux gastroesophagien Affections du rein et des voies urinaires Fréquents: Dysurie Peu fréquents*: Rétention urinaire (incluant sensation de miction incomplète, troubles de la miction), Hésitation urinaire Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquents*: Éruption cutanée, Sécheresse cutanée, Prurit Rare : Œdème de Quincke, Urticaire Infections et infestations Peu fréquents*: Infection des voies urinaires Troubles généraux et anomalies au site d'administration Peu fréquents*: Fatigue Affections hépatobiliaires Peu fréquents*: ALAT augmentées, GGT augmentées Affections psychiatriques Fréquents: Insomnie (* 5 cas ou plus) Rare :Etat confusionnel Au cours des essais cliniques avec la fésotérodine, des cas d'élévation marquée des enzymes hépatiques ont été rapportés, sans différence de fréquence entre le groupe traité et le groupe sous placebo. Le lien de causalité avec la fésotérodine est incertain. Des électrocardiogrammes ont été réalisés chez 782 patients traités par fésotérodine 4 mg , 785 patients traités par fésotérodine 8 mg, 222 patients traités par fésotérodine 12 mg et 780 patients sous placebo. L'intervalle QT corrigé chez les patients sous fésotérodine n'a pas été différent de celui observé chez les patients sous placebo. Le taux d'incidence des intervalles QTc≥500 ms après l'inclusion ou des augmentations de l'intervalle QTc≥60 ms sont respectivement de 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % et 1,5 % pour la fésotérodine à 4 mg, 8 mg, 12 mg et pour le placebo. La signification clinique de ces résultats dépendra des facteurs de risque et des susceptibilités présents individuels des patients. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/07/386/001-018 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 20/04/2007 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Délivrer sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2012 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/.

Références: 1. Shah S, et al. Rev Urol. 2009;11:196-202. **2.** Dmochowski RR, et al. Urology. 2010;75:62-8. **3.** Herschorn S, et al. BJU Int. 2010;105:58-66. **4.** Kaplan SA, et al. BJU Int. 2011;107:1432-40.

DOSSIER Cardio

...à lire aussi:

p. 36 L'hypertension du sujet âgé et très âgé

p. 38 Distinguer cardiomyopathie de stress et infarctus

p. 40 La bataille des stents

p. 41 Avantage net aux stents de nouvelle génération

Traiter l'HTA: les mesures non-pharmacologiques sont-elles efficaces ?

C'est à cette question qu'a voulu répondre le Pr Fagard. Une question importante puisque l'on continue à les prôner comme première étape du traitement de l'hypertension artérielle.

Dr Maurice Einhorn

C'est encore toujours le premier conseil donné au patient chez qui on a découvert une hypertension artérielle, du moins non catastrophique. On conseille donc souvent au patient, dans une première étape, de modifier son style de vie avant de passer à un premier médicament antihypertenseur.

Les médecins praticiens savent que s'il est assez aisé d'imposer cela en milieu hospitalier, obtenir du patient qu'il modifie sérieusement son mode de vie chez lui, lorsqu'il n'est plus sous surveillance en quelque sorte, est autrement plus difficile. Mais si l'on s'accorde à reconnaître que cela ne va pas de soi pour le patient, ni pour son entourage, il reste à se demander si c'est, d'autre part, réellement efficace. C'est à cette question qu'a tenté de répondre au mieux le professeur émérite Robert Fagard (KULeuven).

Réduction pondérale, exercice, restriction sodée

Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées publiée en 2003[1] avait montré en moyenne une baisse de 1,05 mmHg de systolique et de 0,92 mmHg de diastolique par kilo de poids perdu.

Une autre méta-analyse, dont le Pr Fagard était l'un des deux co-auteurs, a évalué les effets de l'exercice physique d'endurance[2] et aboutit à la conclusion suivante: «*L'exercice d'endurance aérobique réduit la pression artérielle à travers une réduction de la résistance vasculaire, implique le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine et a une influence concomitante favorable sur les facteurs de risque cardiovasculaires*».

Une analyse similaire concernant les exercices en résistance montre également une réduction de la pression artérielle.

Une méta-analyse d'études concernant une restriction sodée modérée[3] se termine par la conclusion suivante: «*Cette méta-analyse supporte fortement d'autres preuves d'une réduction modeste et à long terme dans la prise de sel au niveau de la population. On peut prédire une réduction immédiate de décès par AVC de 14% et de décès coronariens de 9% chez les hypertendus et de 6 et 4% respectivement chez les normotendus.*»

Supplémentation calcique, magnésique et en huile de poisson

Les auteurs d'une revue d'études randomisées et contrôlées à propos de la prise de suppléments de calcium[4] concluent que «*Cette étude suggère qu'une prise adéquate de calcium devrait être recommandée pour la prévention de l'hypertension artérielle*» et que «*plus de recherche sur la pression artérielle de personnes ayant des régimes déficients en calcium devrait être réalisée*». On note en effet chez des personnes à faible prise de calcium (≤800 mg pj) en comparaison de sujets à prise plus élevée de calcium, une réduction de la systolique de 2,68 mmHg et de la diastolique de 1,30 mmHg en moyenne.

La supplémentation en magnésium[5] a, elle aussi, fait l'objet d'une méta-analyse d'études randomisées contrôlées. Les auteurs la concluaient de la façon suivante: «*Notre méta-analyse détecte des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle avec la supplémentation magnésique. Des études suffisamment puissantes avec des doses élevées de suppléments magnésiques devraient cependant être réalisées pour confirmer cette relation.*» Les réductions de PA obtenues ici sont plus faibles (0,6 de systolique et 0,8 de diastolique).

Un autre sujet étudié concerne l'effet de l'huile de poisson sur la pression artérielle[6]. Les résultats globaux montrent une baisse de 2,1 mmHg pour la systolique et de 1,6 mmHg pour la diastolique (1,7 et 1,5 respectivement si on se limite aux études menées en double aveugle). Ces effets s'avèrent plus importants chez les sujets de plus de 45 ans et chez les hypertendus. Par ailleurs, notent les auteurs, les effets antihypertenseurs de doses plus faibles d'huile de poisson (<0,5 g par jour) restent à démontrer.

Une méta-analyse de 24 études[7], incluant au total 1.424 participants, avec une dose moyenne de 1,5 g par jour, arrive à la conclusion suivante: «*Augmenter la prise de fibres dans les populations occidentales, où elle est bien au-dessous des niveaux recommandés, peut contribuer à la prévention de l'hypertension.*»

Le rôle des interventions sur le mode de vie en général

Une revue systématique des études randomisées contrôlées portant globalement sur les interventions en matière de mode de vie, englobant régime, exercice aérobique, restriction

Dr Laurent Visser
Cardiologue
Groupe Cardiologique Ettelbruck
Centre Hospitalier du Nord – Site Ettelbruck

L'expert du mois

Bon à savoir

La Société Luxembourgeoise de Cardiologie organisera prochainement, en collaboration avec les médecins généralistes et avec le contrôle médical, un symposium sur la fibrillation auriculaire, au cours duquel seront abordés le traitement anticoagulant, mais aussi les traitements antiarythmiques, la cardioversion, l'électrophysiologie, etc.

...A LIRE EN PAGE 45

Votre partenaire en formation continue

Pfizer

d'alcool et de sel, supplémentations de potassium, de magnésium, de calcium et d'huile de poisson), sur des patients avec 140/85 mmHg de PA au moins et 8 semaines de suivi au moins[8] se conclut de la façon nuancée suivante – cf. études mentionnées plus haut -: *«Les patients ayant une pression artérielle élevée devraient suivre un régime pour perdre du poids, faire de l'exercice régulier, restreindre la prise d'alcool et de sel. Les preuves disponibles ne soutiennent pas le recours à des thérapies de relaxation, ni des suppléments de calcium, de magnésium ou de potassium pour réduire la pression artérielle».*

Une publication résultant de l'analyse des facteurs diététiques et de mode de vie sur la prévalence de l'hypertension[9], quantifiée en Finlande, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Etats-Unis montre que la signification relative des différents facteurs de mode de vie varie de population à population, ce qui est important pour la mise au point de stratégies de prévention.

Le tableau ci-contre, issu de cette dernière étude, donne une idée du poids de ces différents facteurs de mode de vie.

Risque au niveau population attribuable à divers facteurs dans les pays occidentaux	
Excès pondéral	11 à 17%
Prise excessive de sodium	9 à 17%
Prise insuffisante de potassium	4 à 17%
Inactivité physique	5 à 13%
Prise réduite d'huile de poisson	3 à 16%
Prise réduite de calcium	2 à 8%
Prise faible de magnésium	4 à 8%
Consommation excessive de café	1 à 9%
Consommation excessive d'alcool	2 à 3%

Ajoutons, enfin, la référence aux guidelines conjointes de la Société européenne d'hypertension et de la Société européenne de cardiologie 2007[10]. Celles-ci soulignent que les interventions sur le mode de vie largement reconnues pour leur effet hypotenseur et qui devraient être considérées sont la réduction pondérale, la réduction de la prise excessive d'alcool, la promotion d'un exercice physique modéré, la réduction de la prise de sel, la consommation régulière de fruits et légumes, la réduction de la consommation de graisses saturées et totales et la cessation tabagique. ■

Références :
1. Neter JE et al. Hypertension. 2003; 42:878
2. Cornelissen VA et Fagard RH. Hypertension. 2005;46:667
3. HE FJ et McGregor GA. J Human Hypertens. 2002;16:761
4. Van Mierlo LAJ et al. J Human Hypertens. 2006;20:571
5. Jee SH et al. Am J Hypertens. 2002;15:691
6. Geleijnse JM et al. J Hypertens. 2002;20:1493
7. Streppel MT et al. Arch Int Med. 2005;165:150
8. Dickinson HO et al. J Hypertens. 2006;24:215
9. Geleijnse JM et al. J Human Hypertens. 2005;19:S1
10. J Hypertens. 2007;25:1105 – Eur Heart J. 2007;28:1462

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Prevenar 13 suspension injectable. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 dose (0,5 ml) contient : Polyoside pneumococcique sérotype 1 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 3 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 4 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 5 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 6A 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 6B 4,4 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 7F 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 9V 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 14 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 18C 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 19A 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 19F 2,2 µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 23F 2,2 µg, conjugué à la protéine vectrice CRM_{197} et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Immunisation active pour la prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans et immunisation active pour la prévention des maladies invasives, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des infections invasives dans les différentes classes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. ***Posologie :*** Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans : il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois : ***Primovaccination en trois doses :*** le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. ***Primovaccination en deux doses :*** comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ≥ 7 mois. ***Nourrissons âgés de 7 à 11 mois :*** deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. ***Enfants âgés de 12 à 23 mois :*** deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses. ***Enfants âgés de 2 à 5 ans :*** une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*).** Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM_{197}. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. ***Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) :*** les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). ***Adultes âgés de 50 ans et plus :*** une seule dose. La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polysaccharidique 23 valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier. ***Mode d'administration :*** le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATIONS :** hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez un enfant présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDESIRABLES :** Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000); et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :** la tolérance du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels. La tolérance chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué. Une augmentation des réactions au site d'injection a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. ***Effets indésirables au cours des études cliniques.*** Au cours des études cliniques, le profil de tolérance de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13 et considérés comme liés à la vaccination : **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme. **Affections du système nerveux :** Rare : Convulsions (y compris convulsions fébriles), épisode d'hypotonie-hyporéactivité. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : Perte d'appétit. Peu fréquent : Vomissement ; diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rare : Eruption ; urticaire ou éruption de type urticarienne. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site d'injection ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité. Erythème ou induration/tuméfaction au site d'injection de 2,5 cm–7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés [âgés de 2 à 5 ans]). Fréquent : Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site d'injection (due à la douleur) ; érythème ou induration/tuméfaction au site d'injection de 2,5 cm–7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson). Peu fréquent : Erythème, induration/tuméfaction > 7,0 cm au site d'injection; pleurs. ***Effets indésirables de Prevenar depuis la commercialisation.*** Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Très rare : Lymphadénopathie (localisée à la région du site d'injection). **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angioedème. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Très rare : Erythème polymorphe. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Rare : Urticaire au site d'injection ; dermite au site d'injection ; prurit au site d'injection ; bouffée vasomotrice. **Information supplémentaire chez les populations particulières :** Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins). **Adultes âgés de 50 ans et plus :** la sécurité du produit a été évaluée dans 6 études cliniques incluant 6198 adultes âgés de 50 à 95 ans. Prevenar 13 a été administré à 5667 adultes; 2616 (46,2%) âgés de 50 à 64 ans, et 3051 (53,8%) âgés de 65 ans et plus. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23- valent pneumococcique polyosidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 3751 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent polyosidique. Les sujets âgés de plus de 65 ans ont rapporté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieure. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans les 2 groupes d'âges. ***Effets indésirables au cours des études cliniques.*** Dans toutes les études cliniques, des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement pendant 14 jours après chaque vaccination. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables considérés comme liés à la vaccination avec Prevenar 13 chez l'adulte: **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Très fréquent : Diminution de l'appétit. **Affections du système nerveux:** Très fréquent : Céphalées. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : Diarrhée. Fréquent : Vomissement. Peu fréquent : Nausée. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Très fréquent : Eruption. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Frissons, fatigue, érythème au site d'injection ; induration/gonflement au site d'injection; douleur/sensibilité au site d'injection; limitation des mouvements du bras. Fréquent : Fièvre. Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site d'injection. **Troubles musculo-squelettiques et systémiques :** Très fréquent : Arthralgies, myalgies. Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyosidique. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ United Kingdom. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** EU/1/09/590/002. **METHODE DE DELIVRANCE** : sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 07/2012. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA)http://www.ema.europa.eu/.

Prix public : € 72,44

Une nouvelle manière de prévenir les maladies pneumococciques invasives chez l'adulte de 50+

Nouvelle indication

PREVENAR 13* : maintenant approuvé pour les adultes

Le premier et le seul vaccin pneumococcique conjugué pour les adultes âgés de 50 ans et plus [1]

Une nouvelle manière de prévenir les maladies pneumococciques invasives chez l'adulte de 50+

*Prevenar 13**

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

1. http://www.cbip.be

* Marque déposée

PREV12Z0013918 – Juillet 2012 © 2012 Pfizer Tous droits réservés.

Pfizer

L'hypertension
du sujet âgé et très âgé

Même si l'hypertension artérielle peut survenir très tôt dans la vie, c'est une affection qui concerne largement les patients âgés, avec une série de questions spécifiques qui se posent au 3ème et surtout au 4ème âge.

Dr Maurice Einhorn

L'hypertension artérielle et surtout le déclin cognitif partagent cette caractéristique d'être plus fréquents chez les personnes d'un certain âge, mais qu'en est-il de leur relation réciproque? La perte de la fonction cognitive représente aujourd'hui une cause croissante de perte d'autonomie au 3ème âge, dans le contexte de populations rapidement vieillissantes, rappelle le Pr Cristina Sierra (hôpital universitaire de Barcelone). Dès 65 ans les démences touchent 7% des individus, passant à 30% à l'âge de 80 ans. Dans 30 ans, le nombre d'individus affectés devrait avoir doublé. L'hypertension artérielle, très fréquente chez les seniors est le facteur de risque cardiovasculaire numéro un, comme n'ont cessé de le répéter nombre d'intervenants de ce congrès.

Le lien entre réduction de la PA et le risque de démence reste brumeux

Le lien entre hypertension artérielle et risque de démence a été suggéré par un certain nombre d'études longitudinales. Certaines études observationnelles soulignent, elles, le bénéfice à cet égard des traitements antihypertenseurs, d'autant plus net que la durée du traitement est plus longue. Ce bénéfice est apparemment plus marqué chez les seniors les plus jeunes, bien plus que chez les personnes très âgées. Quelques études font état d'un avantage plus important lié à certains antihypertenseurs qu'à d'autres, mais les preuves à cet égard restent très fragmentaires et sujettes à des biais. Mais tout cela demeure assez controversé et, in fine, les méta-analyses ne prouvent ni ne démentent l'efficacité du traitement antihypertenseur sur le risque de démence.

En réalité, peu d'études importantes portant sur la réduction de la pression artérielle ont incorporé des évaluations cognitives ou le diagnostic de démence.

De plus, les mécanismes qui sous-tendent la relation entre pression artérielle et pression cognitive demeurent peu clairs, même si l'hypoperfusion et la neurodégénérescence ont émergé comme causes possibles. Certaines données suggèrent que l'examen non-invasif des grosses artères pourrait mettre en évidence une valeur prédictive accrue des troubles

cognitifs vasculaires et des démences. De plus, les niveaux de pression artérielle à obtenir pour réduire le risque de démence tout en assurant une perfusion optimale restent inconnus, souligne le Pr Sierra. Celle-ci estime que les troubles cognitifs doivent être considérés dans le cadre des risques de l'hypertension artérielle pour les organes cibles

Objectifs de PA chez les seniors et phénomène de la courbe en J

C'est un thème récurrent qu'aborde ici le Pr Robert Fagard (KULeuven). Il rappelle d'abord une étude importante publiée en 2002 à ce sujet. Une méta-analyse de 61 études prospectives réalisée par la *Prospective Studies Collaboration* [1], il y a quelque dix ans, englobant un million d'adultes dans 61 études prospectives, avait conclu qu'*«à travers l'âge moyen et le grand âge, la pression artérielle habituelle est fortement et directement liée à la mortalité vasculaire (et globale), sans aucune preuve d'un seuil vers le bas jusqu'à au moins 115/75 mmHg»*. Toute la question, nous conforme le Pr Fagard, que nous avons interrogé à ce sujet, est de savoir jusqu'où l'on doit traiter les patients âgés hypertendus et si l'on risque des problèmes en atteignant des valeurs trop basses de la pression artérielle. Les études observationnelles montrent un rapport réel entre pression artérielle élevée et risque d'AVC et de cardiopathie ischémique. *«Ceci tendrait à suggérer que l'on pourrait descendre très bas pour minimiser ce risque, mais si l'on considère les études randomisées contrôlées, aucune d'entre elles n'est descendue sous les 140 mmHg. Il est donc clair que l'on doit traiter l'HTA du patient âgé, mais l'on ignore jusqu'où il faut abaisser une pression trop élevée. Rien n'a démontré qu'il faut descendre sous les 140 mmHg chez les patients âgés. Il est sans doute prudent de descendre juste en-dessous des 140 mmHg, mais on ne peut dire qu'il faut le faire et a fortiori faire davantage»*.

Pour les patients très âgés (au-dessus de 80 ans), que l'on n'isolait pas à l'époque dans les études, il semblait y avoir une réduction des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires, mais avec une mortalité globale augmentée. L'étude HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial), portant spécifiquement sur ces patients du 4ème âge, a montré l'avantage de les traiter également. *«Il faut dire que les patients dans ces études avaient une PA au-dessus de 160 mmHg (ou de 150 mmHg pour HYVET). On ignore donc si les patients très âgés avec une hypertension de grade 1 seulement doivent être traités.»*

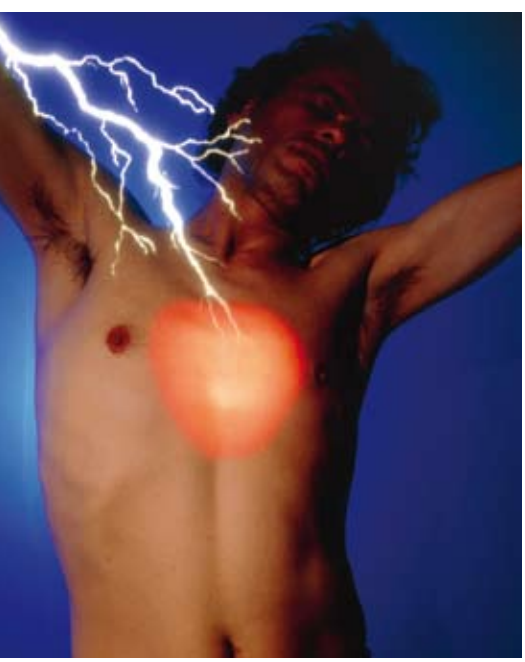
Pour ce qui concerne l'hypertension de type effet blouse blanche, le Pr Fagard estime que cette forme d'HTA ne survenant que dans ces conditions particulières, ne doit pas être traitée, son pronostic étant superposable à celui des patients normotendus. ■

Référence :
1. Lancet. 2002;360:1913

Distinguer
cardiomyopathie de stress et infarctus

Les symptômes et signes électrocardiographiques de la cardiomyopathie de tako-tsubo (CT) ressemblent beaucoup à ceux de l'infarctus aigu du myocarde (IAM), dont elle se distingue toutefois par l'absence d'obstruction significative des artères coronaires et la présence de mouvements de mur anormaux au niveau des régions apicale et médiane du ventricule gauche. Retour sur les critères diagnostiques.

Dr Michelle Cooreman



La plainte majeure de la CT est une douleur à la poitrine, suivie par la dyspnée et – plus rarement – un choc cardiogénique, une syncope ou un arrêt cardiaque. Dans 65% des cas, un facteur déclenchant est identifiable; il s'agit le plus souvent d'un événement stressant de nature émotionnelle (décès soudain d'un proche, crise financière, mauvaise nouvelle médicale) ou physique (travail épuisant, traumatisme, exacerbation d'une maladie systémique). Le trouble ventriculaire gauche est transitoire et se rétablit généralement dans les deux mois.

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques actuellement utilisés à la Mayo Clinic sont :

1. Une hypokinésie, akinésie ou dyskinésie transitoire des zones médianes du ventricule gauche, avec ou sans implication de l'apex; les mouvements de mur anormaux s'étendent au-delà d'une distribution vasculaire exclusivement épicardique. Un déclencheur est souvent présent, mais pas toujours.
2. Absence de maladie coronaire obstructive ou de preuves angiographiques d'une rupture de plaque aiguë.
3. Anomalies électrocardiographiques de novo (élévation du segment ST et/ou inversion de l'onde T) ou augmentation modérée de la troponine cardiaque.
4. Absence de phéochromocytome ou de myocardite.

Une électrocardiographie et une ventriculographie gauche permettront d'observer l'amélioration spectaculaire de la dysfonction ventriculaire gauche après quelques jours ou semaines. La RMN cardiaque peut démontrer que le myocarde reste viable et exclut un IAM ou une myocardite. L'angiographie coronaire permet d'exclure rapidement un syndrome coronarien aigu en démontrant l'absence de sténose significative des artères coronaires; vu les similitudes du tableau clinique, de l'ECG et des valeurs de laboratoire, cet examen est souvent le seul qui permette de faire la distinction entre CT et IAM.

Traitement et pronostic

Il n'existe pas de directives pour le traitement, qui devra généralement être adapté de façon individuelle. Au vu de la présentation, la prise en charge initiale sera celle d'un IAM; une fois le diagnostic posé avec certitude, un traitement de soutien s'avèrera généralement suffisant (β-bloquants et IEC ou sartans), mais environ 20% des patients seront confrontés à des complications potentiellement létales (œdème pulmonaire, troubles du rythme, choc cardiogénique). Certains centres instaurent également un traitement à long terme par β-bloquants en prévention des récidives.

Le pronostic est globalement bon: 2% seulement des patients décèdent à l'hôpital et 10% rechutent. Une autre étude a néanmoins relevé une mortalité hospitalière plus élevée (16%).

Bon à savoir

Le nom de ce syndrome, tako-tsubo, désigne en japonais un pot rond au col étroit utilisé pour la capture des poulpes, dont la forme évoque celle du ventricule gauche lors de la systole. La maladie a été décrite pour la première fois dans un groupe de 22 patientes japonaises; ses victimes sont des femmes dans 90% des cas et 95% ont plus de 50 ans. Dans la littérature, on la désigne également sous le nom de syndrome de ballonnement apical. Il s'agit de l'une des quatre cardiomyopathies de stress décrites à ce jour, avec la dysfonction ventriculaire gauche avec hémorragie sous-arachnoïdienne, phéochromocytome et administration exogène de catécholamine, ou survenant chez des patients dans un état critique. ■

Source: Kyriacou CN. E-journal of Cardiology Practice, vol. 10, n°27, 2 mai 2012

EFEXOR-EXEL®

LOEX122001337 3

Pfizer

essentials
we do more than just copy

1.DENOMINATION DU MEDICAMENT Efexor –Exel 37,5 mg, 75mg, 150mg gélule à libération prolongée **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée:Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée : Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : Gélule opaque avec tête grise et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée : Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille O **4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs.Traitement du trouble anxiété généralisée. Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale). Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration** *Episodes dépressifs majeurs* La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récidives des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel.Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. *Trouble Anxiété généralisée* La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. *Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale)* La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n' a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel.Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. *Trouble panique* Il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. *Utilisation chez les patients âgés* Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. *Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans* La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies.*Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique* D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. *Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale* Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. *Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine* L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 Effets indésirables** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomico-fonctionnelle et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (1/10), fréquent (1/100, <1/10), peu fréquent (1/1000, <1/100), rare (1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Thrombocytopénie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie arégénérative, neutropénie, pancytopénie : fréquence indéterminée, Réaction anaphylactique : fréquence indéterminée, Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) : fréquence indéterminée, Perte d'appétit : fréquent, Hyponatrémie : fréquence indéterminée, Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux : fréquent, Hallucinations, déréalization, agitation, Trouble de l'orgasme (femmes), Apathie, Hypomanie, Bruxisme : peu fréquent, Manie : rare, Idées et comportements suicidaires*, Délire, agressivité : fréquence indéterminée, Sensations vertigineuses, Céphalées *** : très fréquent, Sédation, Tremblements, Paresthésies, Hypertonie : fréquent, Akathisie/Agitation psychomotrice, Syncope, Myoclonies, Troubles de la coordination et de l'équilibre, Sensation d'altération du goût, dysgeusie : peu fréquent, Convulsions : rare, Syndrome malin des neuroleptiques (SMN), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidales (incluant dystonie et dyskinésies), Dyskinésie tardive : fréquence indéterminée, Troubles visuels, incluant vision troubles, Mydriase, Troubles de l'accommodation : fréquent, Glaucome à angle fermé : fréquence indéterminée, Tinnitus : fréquent, Vertiges : fréquence indéterminée, Palpitations : fréquent, Tachycardie : peu fréquent, Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes) : fréquence indéterminée, Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur) : fréquent, Hypotension orthostatique : peu fréquent, Hypotension, Hémorragie (saignement muqueux) : fréquence indéterminée Bâillements :fréquent , Eosinophilie pulmonaire :fréquence indéterminée, Nausées, sécheresse buccale : très fréquent, Vomissements, Diarrhée Constipation : fréquent, Hémorragie gastro-intestinale : peu fréquent, Pancréatite : fréquence indéterminée, Hépatite, anomalie du bilan hépatique : fréquence indéterminée, Hypersudation (incluant sueurs nocturnes) : très fréquent, Angio-œdème, Réaction de photosensibilité, Ecchymose, Eruption, Alopécie, peu fréquent, Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire : fréquence indéterminée, Rhabdomyolyse : fréquence indéterminée, Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie : fréquent, Rétention urinaire : peu fréquent, Incontinence urinaire : rare, Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile : fréquent, Asthénie, fatigue, frissons :fréquent, Augmentation de la cholestérolémie :fréquent, Prise de poids, perte de poids : peu fréquent, Allongement du QT, allongement du temps de saignement, augmentation de la prolactinémie : fréquence indéterminée.*Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). **Voir section 4.4 *** Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine versus le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). *Patients pédiatriques* En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 **Bruxelles 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : BE239337 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée : BE196524 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée : BE196533. **9.DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation :**Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: 29/07/2002 Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 **Date du dernier renouvellement:**20/10/2009 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01/2012

La bataille **des stents**

Les stents de la nouvelle génération, enrobés et utilisant d'autres types de polymères semblent prendre le pas sur les anciens modèles. Les concurrents se bousculent dans ce créneau. Les études cliniques sont nombreuses dans ce domaine. Ainsi une étude d'envergure, présentée à Paris par Pieter Smits, comparait deux de ces stents de nouvelle génération.

Dr Christian Cottriau

Les stents enrobés de la première génération se sont montrés supérieurs aux stents métalliques nus pour prévenir les re-sténoses intra-stent. Cet avantage se solde toutefois par une augmentation du risque de thrombose intra-stent à terme en raison d'un retard sur le plan de la re-endothélialisation et de la guérison des lésions. Ceci est particulièrement le cas dans la vie réelle et lorsque l'intervention est pratiquée en dehors de l'indication approuvée. Pour tenter d'améliorer cette situation, toute une série de stents de nouvelle génération voient actuellement le jour, notamment avec d'autres enrobages de types 'limus' et en utilisant d'autres types de polymères davantage biocompatibles ou biodégradables.

Une étude qui COMPARE

Le principal objectif de l'étude COMPARE III était de comparer 'head to head' les stents enrobés avec l'everolimus de type XIENCE-V/PRIME_PROMUS (désignés dans l'étude par EES, everolimus eluting stent) et des stents de type NOBORI enrobés de biolimus (BES, biolimus eluting stent). Ces deux dispositifs étaient comparés dans des situations de 'vie réelle' et évalués sur le plan des résultats cliniques.

Dans cette étude des patients qui entraient en ligne de compte pour une procédure de revascularisation étaient randomisés selon une proportion 2:1 vers un stent EES ou BES dans 12 centres cliniques européens. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient très larges et l'étude était initiée par les médecins. Le concept de l'étude était celui d'une non-infériorité'. Toutes les données étaient soumises à un contrôle indépendant et évaluées par une commission d'événements cliniques d'une organisation spécialisée dans le domaine. L'étude devait inclure 2700 patients pour avoir le pouvoir statistique de 90% de détecter une non-infériorité. Les analyses ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter.

Non-infériorité

Les caractéristiques des patients des deux bras de l'étude étaient comparables, avec des taux importants de comorbidité dans les deux cas. Le principal critère d'évaluation était composite. Il s'agissait de l'association des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde et de la nécessité de revasculariser le vaisseau cible (CI-TVR). Les différences sur ce point n'étaient pas statistiquement significatives: 5,2% avec les stents au biolimus et 4,8% avec les stents enrobés d'everolimus (p=0,69), établissant ainsi la non-infériorité du stent de nouvelle génération. Le critère secondaire était l'association de décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde et des CI-TLR. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur ce plan.

En ce qui concerne l'efficacité thérapeutique, on notera que les taux globaux revascularisations nécessaires au niveau des vaisseaux cibles (All-TVR) étaient de 3,1 pour EES et 3,1% pour DES. Les CI-TLR étaient de 2,1% et 1,8% respectivement dans ces deux groupes. Des différences une fois de plus non significatives.

Sécurité d'emploi

En ce qui concerne les paramètres de sécurité, des taux identiques (0,8%) de décès d'origine cardiaque ont été observés dans les deux groupes, tandis que les différences sur le plan du nombre d'infarctus étaient minimes (2,5% avec EES et 2,8% avec BES). Les taux de thromboses intra-stent ont été particulièrement faibles dans cette étude pour les deux types de stent étudiés. Si on prend les thromboses réellement objectivées, les taux sont de 0,7% avec EES et 0,4% avec DES (p=0,38). Si on y associe les sténoses intra-stent probables les chiffres augmentent à 1% et 0,8% respectivement dans les deux groupes (p=0,58).

Conclusions

Cette étude était la plus importante comportant des patients tout-venant. Elle montre que le stent enrobé de biolimus Nobori n'est pas inférieur au stent classique enrobé d'everolimus de type Xience/Promus. Les critères principaux et secondaires d'évaluation n'étaient pas différents entre les deux groupes de patients étudiés. Des taux similaires de décès d'origine cardiaque et de très faibles taux de thromboses intra-stent ont été observés à la même fréquence. Il est important de souligner le setting en 'real life' de cette étude. ■

Sources: P. Smits 'Primary endpoint results from the COMPARE II trial: a large scale, multicentre, prospective randomised comparison between the everolimus-eluting stent with a durable polymer and the biolimuss-eluting stent with an abluminal biodegradable polymer in a real-life setting'

Avantage net
aux stents de nouvelle génération

Une autre étude concernant les stents enrobés avec le biolimus avec un polymère biodégradable était présentée par le Dr Lorenz Räber. L'objectif de cette étude baptisée COMFORTABLE AMI était de comparer ce type de stents avec les stents métalliques non enrobés en cas d'infarctus aigu du myocarde.

Dr Christian Cottriau

Les lésions coronariennes observées dans les infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) sont assez différentes de celles qui caractérisent les lésions stables. Alors que ces dernières se caractérisent essentiellement par la présence de tissu fibreux et ne s'accompagnent que d'un faible risque athérogène, dans les STEMI, les lésions se distinguent par un noyau nécrotique, riche en lipides. Elles ont, par ailleurs, un haut potentiel athérogène.

Polymère biodégradable

Jusqu'ici, l'utilisation de stents enrobés dans un contexte de STEMI est restée un objet de controverse dans le monde de la cardiologie interventionnelle. Il semble, en effet, que l'implantation de ce type de stents ait pour conséquence un ralentissement de la guérison des lésions.[1] Des études ont montré avec ces stents de première génération un doublement du risque de thrombose intra-stent à terme et d'infarctus du myocarde.[2,3], En ce qui concerne les stents plus récents, toutefois, les données de l'étude LEADERS ont montré la

Figure 1: Conception de l'étude

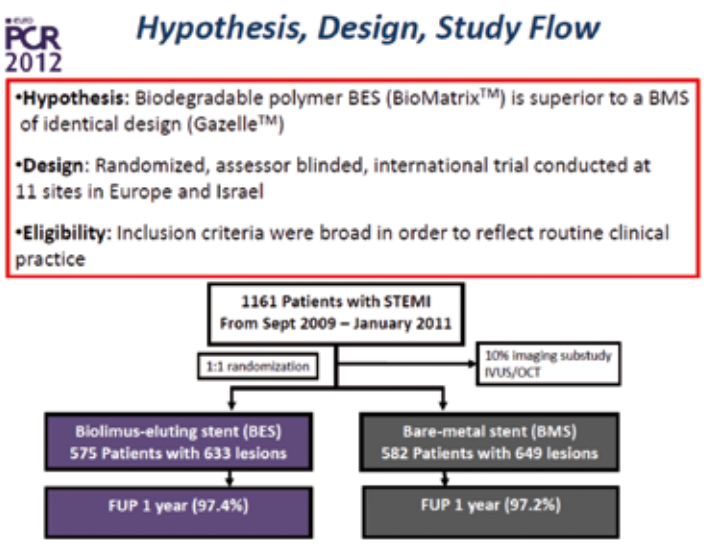
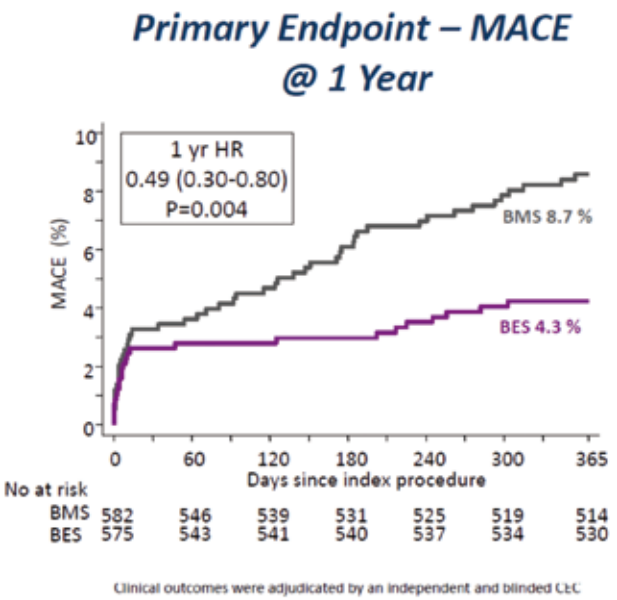

PCR 2012
Hypothesis, Design, Study Flow
•Hypothesis: Biodegradable polymer BES (BioMatrix™) is superior to a BMS of identical design (Gazelle™)
•Design: Randomized, assessor blinded, international trial conducted at 11 sites in Europe and Israel
•Eligibility: Inclusion criteria were broad in order to reflect routine clinical practice
1161 Patients with STEMI
From Sept 2009 – January 2011
1:1 randomization
10% imaging substudy IVUS/OCT
Biolimus-eluting stent (BES)
575 Patients with 633 lesions
Bare-metal stent (BMS)
582 Patients with 649 lesions
FUP 1 year (97.4%)
FUP 1 year (97.2%)

Figure 2: Taux de complications coronariennes aiguës sévères


Primary Endpoint – MACE
@ 1 Year
1 yr HR
0.49 (0.30-0.80)
P=0.004
BMS 8.7 %
BES 4.3 %
MACE (%)
Days since index procedure
No at risk
BMS 582 546 539 531 525 519 514
BES 575 543 541 540 537 534 530
Clinical outcomes were adjudicated by an independent and blinded CEC

non-infériorité à un an et la supériorité à 4 ans en utilisant un polymère biodégradable BES (Biomatrix®). Une analyse stratifiée a, par ailleurs, suggéré que ces stents avec le BES étaient particulièrement favorables chez les patients avec un infarctus du myocarde s'accompagnant d'une élévation du segment ST.

Une étude en conditions proches de la 'vie réelle'

L'hypothèse de base de l'étude présentée ici était la supériorité d'un stents avec un polymère biodégradable BES (BioMatrix®) par rapport à un dispositif de conception comparable, en métal nu. COMFORTABLE AMI était une étude internationale randomisée menée au sein de 11 centres en Europe et en Israël. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été maintenus très larges, afin de se rapprocher le plus possible de la situation clinique réelle. La conception de l'étude est détaillée dans la figure 1. Le principal critère d'évaluation était le taux de MACE (complication coronarienne aiguë majeure) à un an. Comme critères secondaires d'évaluation avaient été retenus les taux ré-infarcissement au niveau de la lésion cible (TVR) et le taux de nouvelles revascularisations nécessaires au niveau des lésions cibles liée à une ischémie (ID-TLR ou Ischemia Driven Target Lesion Revascularization).

Critères d'évaluation nettement favorables aux nouveaux stents

Pour ce qui est des complications coronariennes aiguës sévères, les résultats à un an (figure 2) montrent, les taux étaient de 8,77% dans le groupe stent nu (Bare Meta llic Stent ou BMS) contre 4,3% dans le groupe avec le stent enrobé (DES, Drug Eluting Stent). Il s'agit d'une diminution de 51% du risque de MACE à un an (HR=0,49; p=0,004). Les résultats des critères secondaires d'évaluation sont eux-aussi très nettement favorables aux stents enrobés de nouvelle génération (figures 3 et 4).

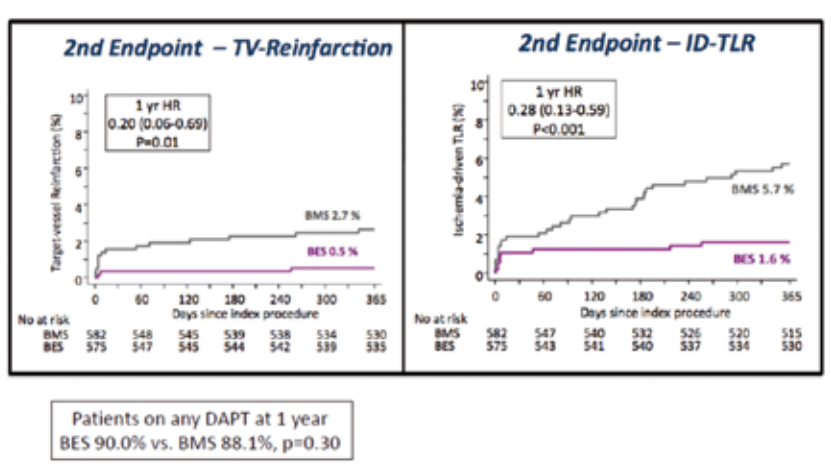
En bref…

Dans cette première étude évaluant les avantages d'un stent enrobé avec un polymère biodégradable réalisée dans un setting de STEMI, l'avantage va nettement au stent de nouvelle génération par rapport à un stent métallique nu en termes de réduction du nombre de complications cardiaques aiguës majeures à un an avec un nombre de 24 patients à traiter pour éviter une complication (NNT). Cet avantage se traduit également par une diminution du risque de réinfarcissement et de nécessité de revascularisation au niveau des lésions cibles. ■

Références:
1 Virmani et al. Circulation 2010
2 Kalesan B, EHJ 2012
3 De Luca et al, Arch Int. Med. 2012

Source: L. Räber 'Biolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI trial*

Figures 3 et 4: Critères d'évaluation secondaires



Patients on any DAPT at 1 year
BES 90.0% vs. BMS 88.1%, p=0.30

Spasmolyt®

Un excellent rapport bénéfice risque. Donc… votre premier choix.

20 ans d'expérience, 20 études regroupant plus de 10.000 patients[3], [4]

- ✓ Contrôle rapide de l'hyperactivité vésicale[2]
- ✓ Moins d'effets sur le système nerveux central[2], [3], [5]
- ✓ Moins de sécheresse de bouche[1]
- ✓ Pas d'interactions médicamenteuses via les cytochromes P450[2], [3], [6]

EXCELLENTE COMPLIANCE !

Références :

1. Madersbacher H. et al.Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. Br J Urol 1995
2. Zinner N. et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicentre phase III trial. The journal of Urology 2004, Vol. 171, 2311-2315
3. Staskin D.R Trospium chlroride: distinct among anticholinergic agents available for the treatment of overactive bladder. Urol Clin N Am 2006, 33:465-473
4. Höfner K, Oelke M, Machtens S, et al. Trospium chloride an effective drug in the treatment of overactive bladder and detrusor hyperreflexia. World J Urol 2001; 19:336-43
5. Rudy D, et al, Urology, 2006; 67:275-80
6. Doroshyenko O, et al., Clin Pharmacokinetics, 2005; 44(7):701-20

50 comprimés enrobés : 31,19 €
100 comprimés enrobés : 48,43 €

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spasmolyt 20 mg comprimés enrobés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La substance active est le chlorure de trospium. Chaque comprimé enrobé contient 20 mg de chlorure de trospium. Excipients : comprend 7 mg de lactose monohydraté, 39 mg de saccharose et 19 mg d'amidon de blé par comprimé enrobé. **3. Forme PHARMACEUTIQUE** Comprimé enrobé. Comprimés brun jaune, couché brillant, biconvexes. **4. Données cliniques** 4.1 Indications thérapeutiques Traitement symptomatique de l'incontinence par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire telles qu'elles s'observent chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par ex., hyperactivité idiopathique ou neurologique du détrusor). 4.2 Posologie et mode d'administration Un comprimé enrobé deux fois par jour (équivalant à 40mg de chlorure de trospium par jour). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine entre 10 et 30 ml/min/1,73 m2), la posologie recommandée est de: un comprimé enrobé par jour ou tous les deux jours (équivalant à 20 mg de chlorure de trospium par jour ou tous les deux jours). Le comprimé enrobé doit être avalé en entier avec un verre d'eau, à jeun, avant les repas. La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée à intervalles réguliers de 3 à 6 mois. Aucune donnée n'étant disponible, l'utilisation chez des enfants de moins de 12 ans est contre-indiquée. 4.3 Contre-indications Le chlorure de trospium est contre-indiqué chez les patients souffrant de rétention urinaire, d'affections gastro-intestinales graves (notamment le mégacôlon toxique), de myasthénie grave, de glaucome à angle fermé et de tachyarythmie. Le chlorure de trospium est également contre-indiqué chez les patients ayant présenté une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Le chlorure de trospium doit être utilisé avec précaution chez les patients : atteints d'états d'obstruction du tractus gastro-intestinal tels que la sténose du pylore - atteints d'une obstruction du débit urinaire accompagnée d'un risque de formation de rétention urinaire avec neuropathie du système nerveux autonome - atteints d'hernie hiatale associée à une œsophagite par reflux - chez lesquels une accentuation du rythme cardiaque est indésirable, par ex., les patients atteints d'hyperthyroïdie, de coronaropathie et d'insuffisance cardiaque congestive. En l'absence de données auprès des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, le traitement de ces patients avec du chlorure de trospium n'est pas recommandé. Il est nécessaire de faire preuve de prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Le chlorure de trospium est principalement éliminé par excrétion rénale. Des élévations marquées dans les concentrations plasmatiques ont été observées chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave. Par conséquent, il est recommandé de faire preuve de prudence avec cette population, mais également chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.2). Avant le début du traitement, les causes organiques de pollakiurie, d'impériosité urinaire et d'incontinence par impériosité telles que les maladies cardiaques, les maladies rénales, la polydipsie ou les tumeurs des organes urinaires doivent être exclues. Spasmolyt 20 mg contient du lactose monohydraté, du saccharose et de l'amidon de blé. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase, ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament. Les patients qui souffrent d'allergie au blé (différent de la maladie cœliaque) ne doivent pas prendre ce médicament. Hormis cela, le chlorure de trospium convient aux personnes atteintes de la maladie cœliaque. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Interactions pharmacodynamiques : Les interactions pharmacodynamiques potentielles qui suivent peuvent survenir : Potentialisation de l'effet des médicaments avec action anticholinergique (comme l'amantadine, les antidépresseurs tricycliques), augmentation de l'action tachycardique des ß-sympathomimétiques, diminution de l'efficacité des agents prokinétiques (par ex., métoclopramide). Sachant que le chlorure de trospium peut influencer la motilité et la sécrétion gastro-intestinale, on ne peut exclure la possibilité que l'absorption d'autres médicaments administrés simultanément puisse être altérée. Interactions pharmacocinétiques : Une inhibition de l'absorption du chlorure de trospium avec des médicaments comme le guar, la cholestyramine et le colestipol ne peut être exclue. Par conséquent, l'administration simultanée de ces médicaments avec du chlorure de trospium n'est pas recommandée. Les interactions métaboliques du chlorure de trospium ont été étudiées in vitro sur les cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme du médicament (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Aucune influence sur leurs activités métaboliques n'a été observée. Étant donné que le chlorure de trospium n'est métabolisé que dans une faible mesure, et sachant que l'hydrolyse de l'ester est la seule voie métabolique concernée, on ne s'attend à aucune interaction métabolique. Bien qu'il ait été montré que le chlorure de trospium n'affecte pas la pharmacocinétique de la digoxine, une interaction avec d'autres substances actives éliminées par une sécrétion tubulaire active ne peut être exclue. 4.6 Effets indésirables Les effets indésirables observés avec le chlorure de trospium tels que la bouche sèche, la dyspepsie et la constipation reflètent principalement les propriétés anticholinergiques typiques de l'ingrédient actif. Dans le cadre d'études cliniques de Phase III, la bouche sèche était très fréquente et est survenue chez environ 18 % des patients traités par chlorure de trospium et chez environ 6 % des patients traités par placebo (1 931 patients au total dont 911 avaient reçu le placebo).

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections cardiaques			Tachycardie			Tachyarythmie
Affections du système nerveux			Maux de tête	Sensation vertigineuse		Hallucination* confusion* agitation*
Affections oculaires				Affections visuelles		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Dyspepsie Constipation Douleur abdominale Nausées	Flatulences Diarrhée			
Affections du rein et des voies urinaires				Troubles mictionnels Rétention urinaire		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Éruptions cutanées	Œdème de Quinck	Démangeaisons Urticaire Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Myalgies Douleurs articulaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleurs à la poitrine			Asthénie
Affections du système immunitaire						Anaphylaxie
Investigations						Augmentation légère à modérée des taux sériques des transaminases

*Ces effets indésirables surviennent principalement chez les patients âgés et peuvent être facilités par des maladies neurologiques et/ou la prise concomitante d'autres médicaments anticholinergiques (voir rubrique 4.5).

4.7 Surdosage À la suite de l'administration d'une dose unique de 360 mg de chlorure de trospium à des volontaires sains, une sécheresse buccale, de la tachycardie et des troubles mictionnels ont été observés dans une large mesure. Aucune manifestation de surdosage grave ou d'intoxication n'a été signalée à ce jour chez l'humain. On peut s'attendre à des symptômes anticholinergiques accrus comme des signes d'intoxication. En cas d'intoxication, les mesures qui suivent doivent être prises : lavage gastrique et réduction de l'absorption (par ex., charbon actif) - administration locale de pilocarpine à des patients atteints d'un glaucome - cathétérisme de patients souffrant de rétention urinaire - traitement par agent parasympathomimétique (par ex., néostigmine) en cas de symptômes graves - administration de bêtabloquants en cas de réponse insuffisante, de tachycardie prononcée et/ou d'instabilité circulatoire (par ex., initialement 1 mg de propranolol par voie intraveineuse en plus d'une surveillance de l'ECG et de la tension artérielle). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Madaus GmbH, 51101 Cologne **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 15831.00.01 **9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2011 **10. MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

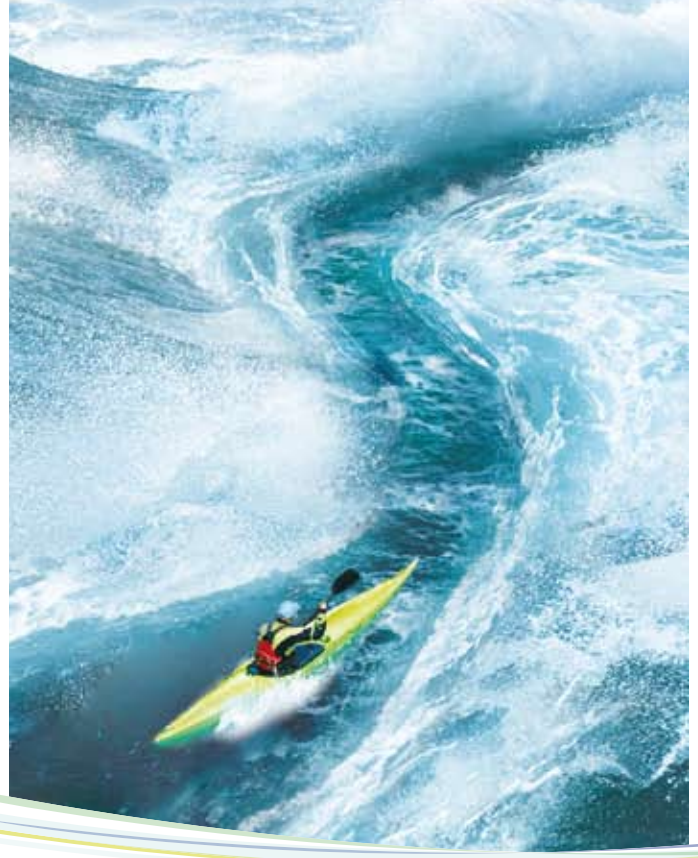
INTEGRAL S.A.

Rottapharm-Madaus Group

Pfizer Oncology

TORISEL®

augmente la survie globale[1] en traitement de 1ère intention du carcinome rénal avancé (mRCC) chez les patients présentant un pronostic défavorable[2]*



Torisel 30 mg 1 vial: 874,04 €

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: TORISEL 30 mg solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque flacon de TORISEL solution à diluer contient : 30 mg de temsirolimus . Après la première dilution de TORISEL 30 mg solution à diluer avec 1,8 ml de diluant prélevé, la concentration de temsirolimus est de 10 mg/ml. Excipients : 1 flacon de TORISEL 30 mg solution à diluer contient 474 mg d'éthanol anhydre. 1,8 ml de diluant, fourni, contient 358 mg d'éthanol anhydre.**FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion (solution à diluer stérile). La solution à diluer est un liquide limpide, incolore à jaune pâle, totalement exempt de particules visibles. Le diluant est un liquide limpide à légèrement trouble, de couleur jaune pâle à jaune, totalement exempt de particules visibles. **DONNÉES CLINIQUES: 1. Indications thérapeutiques.** TORISEL est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique. TORISEL est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire. **2. Posologie et mode d'administration.** TORISEL doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux. **Le flacon de TORISEL solution à diluer doit tout d'abord être dilué avec 1,8 ml de diluant prélevé du flacon fourni pour atteindre la concentration de temsirolimus de 10 mg/ml. Prélever la quantité nécessaire de mélange de temsirolimus-diluant (10 mg/ml) et l'injecter ensuite rapidement dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).** Une prémédication avec 25 à 50 mg de diphenhydramine en injection intraveineuse (ou un antihistaminique comparable) doit être instaurée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de temsirolimus. Le traitement par TORISEL doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans les populations étudiées (sexe, patients âgés). Dans le carcinome rénal avancé, la posologie recommandée de temsirolimus est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine. La prise en charge d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions, la dose de temsirolimus pourra alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine. Dans le lymphome des cellules du manteau, le schéma posologique recommandé de temsirolimus est de 175 mg, administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant 3 semaines, suivis par des doses hebdomadaires de 75 mg, administrées en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes. La posologie initiale de 175 mg s'est accompagnée d'une fréquence significative d'événements indésirables, et a nécessité une réduction des doses ou un espacement des perfusions chez la majorité des patients. La contribution des doses initiales de 175 mg aux résultats d'efficacité n'est actuellement pas connue. La prise en charge des effets indésirables suspectés peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée, conformément aux recommandations dans les tableaux suivants. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions et/ou un traitement médicamenteux optimal, la dose de temsirolimus devra alors être réduite conformément au tableau de réduction des doses ci-dessous.

Palier de Réduction de Doses	Dose initiale : 175 mg	Dose continue:75 mg[a]
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

[a]Dans l'Essai Clinique LCM, deux paliers de réduction de doses au plus étaient admis par patient

Modifications de doses basées sur la numération des polynucléaires neutrophiles (NPN) hebdomadaire et la numération plaquettaire :

NPN	Plaquettes	Doses de Temsirolimus
≥1,0 x 10^9/l	≥50 x 10^9/l	100% de la dose prévue
<1,0 x 10^9/l	<50 x 10^9/l	pause[a]

NPN = numération des polynucléaires neutrophiles

[a]Les doses devront être réduites au palier de dose inférieur suivant, conformément au tableau ci-dessus, dès récupération d'une NPN ≥ 1,0 x 10^9/l (1 000 cellules/mm^3) et d'une numération plaquettaire ≥ 50 x 10^9/l (50 000 cellules/mm^3). Si la NPN ne peut pas être maintenue à une valeur > 1,0 x 10^9/l et la numération plaquettaire à une valeur > 50 x 10^9/l avec le nouveau palier de réduction de dose, la dose inférieure suivante ne devra alors être administrée que lorsque les numérations auront été restaurées. *Population pédiatrique* L'utilisation du temsirolimus dans la population pédiatrique dans les indications du traitement du carcinome rénal et du traitement du lymphome des cellules du manteau n'est pas appropriée. Le temsirolimus ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique pour le traitement des neuroblastomes, rhabdomyosarcomes et gliomes de haut grade en raison de problèmes d'efficacité, sur la base des données disponibles. *Utilisation chez le sujet âgé* Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé. *Insuffisance rénale*Aucun ajustement posologique du temsirolimus n'est recommandé chez l'insuffisant rénal. Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. *Insuffisance hépatique* Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique du temsirolimus n'est recommandé chez les patients ayant un carcinome rénal avancé (CRA) et une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant un CRA et une insuffisance hépatique sévère, la dose recommandée lorsque ces patients ont une numération plaquettaire de base ≥ 100 x 10^9/l est de 10 mg IV une fois par semaine administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes. *Mode d'administration:* TORISEL doit être administré par perfusion intraveineuse (IV). **3. Contre-indications:** Hypersensibilité au temsirolimus, à ses métabolites (notamment le sirolimus), au polysorbate 80 ou à l'un des excipients. L'utilisation du temsirolimus chez les patients atteints de lymphome des cellules du manteau présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée. **4. Effets indésirables:** ***Carcinome rénal*** Au total, 626 patients ont été randomisés dans une étude de phase 3, en ouvert à trois bras, comparant l'interféron alpha (IFN-α) en monothérapie, TORISEL en monothérapie et l'association TORISEL plus IFN-α. Un total de 616 patients a reçu un traitement : 200 patients ont reçu l'IFN-α une fois par semaine, 208 TORISEL 25 mg une fois par semaine et 208 autres l'association IFN-α plus TORISEL une fois par semaine. Les résultats de cette étude de phase 3 montrent que les patients âgés seraient plus à risque de développer certains effets secondaires, notamment des oedèmes de la face et des pneumonies. Les réactions les plus graves observées avec TORISEL sont : réactions d'hypersensibilité/réactions liées à la perfusion (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions fatales), hyperglycémie/intolérance au glucose, infections, pneumopathie interstitielle, hyperlipidémie, saignements intracérébraux, insuffisance rénale, perforation de l'intestin, altération de la cicatrisation. Les effets indésirables (de tous grades) les plus fréquemment observés (≥ 30 %) avec TORISEL sont: anémie, nausée, éruption (notamment éruption, éruption pruritique, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire), anorexie, oedème (notamment oedème facial et oedème périphérique) et asthénie. Des cas de cataractes ont été observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'interféron- . Sont énumérés ci-dessous les effets indésirables observés au cours de l'Essai Clinique CR 1. Ne figurent dans cette liste que les événements pour lesquels il existe une suspicion raisonnable de relation causale avec le traitement par TORISEL en perfusion intraveineuse. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont classés selon les catégories Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100 à <1/10) et Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100). *Infections et Infestations*: Très fréquent: Infections bactériennes et virales (notamment infection, cellulite/phlegmon, zona, herpès, bronchite, abcès), Infection des voies urinaires (notamment dysurie, hématurie, cystite, pollakiurie, infection des voies urinaires), Pharyngite, Rhinite. Fréquent: Pneumonie, Infection des voies aériennes supérieures, Folliculite. *Affections hématologiques et du système lymphatique*: Très fréquent: Thrombopénie, Anémie. Fréquent: Neutropénie, Leucopénie, Lymphopénie. *Affections du système immunitaire*: Fréquent: Réaction allergique/d'hypersensibilité. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Très fréquent: Hypokaliémie, Anorexie, Hyperglycémie/diabète, Hypercholestérolémie, Hyperlipidémie. Fréquent: Hypophosphatémie. *Affections psychiatriques* : Très fréquent: Insomnie. Fréquent: Anxiété, Dépression. *Affections du système nerveux*: Très fréquent: Dysgueusie. Fréquent: Agueusie, Somnolence, Paresthésie, Sensations vertigineuses, Agueusie. Peu fréquent: Saignements intracérébraux. *Affections oculaires*: Fréquent: Conjonctivites (notamment troubles de la sécrétion lacrymale). *Affections cardiaques*: Peu fréquent: Epanchement péricardique (notamment épanchements péricardiques hémodynamiquement significatifs nécessitant une intervention). *Affections vasculaires*: Fréquent: Accidents thromboemboliques veineux (notamment thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), Hypertension, Thrombophlébite. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*: Très fréquent: Dyspnée, Epistaxis, Toux. Fréquent: Pneumopathie (notamment pneumopathie fatale). *Affections gastro-intestinales*: Très fréquent: Douleurs abdominales, Vomissements, Stomatite, Diarrhées, Nausées. Fréquent: Distension Abdominale, Douleur buccale, Gingivite, Stomatite aphteuse. Peu fréquent: Perforation de l'intestin. *Affections de la peau et du tissu sous cutané*: Très fréquent: Eruption (notamment éruption, éruption pruritique, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire), Prurit, Acné, Affections de l'ongle, Sécheresse cutanée. Fréquent: Dermatite exfoliative. *Affections musculo-squelettiques et systémiques*: Très fréquent: Mal de dos, Arthralgie. Fréquent: Myalgie (notamment myalgie, crampes des jambes). *Affections du rein et des voies urinaires*: Fréquent: Insuffisance rénale (pouvant entraîner la mort). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*: Très fréquent: OEdème (notamment oedème, oedème facial, oedème périphérique), Asthénie, Douleur, Fièvre, Mucite, Douleur thoracique. Fréquent: Frissons, Altération de la cicatrisation. *Investigations*: Très fréquent: Elévation de la créatinine sanguine. Fréquent: Elévation des ASAT (aspartate aminotransférases), Elévation des ALAT (alanine aminotransférases). ***Lymphome des cellules du manteau*** Au total, 54 patients ont été traités par TORISEL selon le schéma 175/75 mg dans l'Essai Clinique LCM, une étude de phase 3 sur TORISEL en ouvert, randomisée et à trois bras, comparant deux schémas posologiques différents du temsirolimus avec une thérapie au choix de l'investigateur, chez des patients atteints d'un lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire. Les résultats de cette étude de phase 3 montrent que les patients âgés (≥ 65 ans) seraient plus à risque de développer certains effets indésirables, notamment: épanchement pleural, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, lymphopénie, myalgie, arthralgie, perte du goût, sensations vertigineuses, infection des voies respiratoires supérieures, mucite et rhinite. Les effets indésirables les plus graves observés avec TORISEL sont: thrombocytopénie, neutropénie, infections, pneumopathie interstitielle, perforation de l'intestin, réactions d'hypersensibilité et hyperglycémie/intolérance au glucose. Les effets indésirables (de tous grades) les plus fréquents (≥ 30 %) observés avec TORISEL sont: thrombocytopénie, asthénie, anémie, diarrhées, infections bactériennes et virales, éruption, fièvre, anorexie, épistaxis, mucite, oedème, et stomatite. La fréquence des effets indésirables survenus après une dose de 175 mg de TORISEL par semaine dans le LCM, par exemple infections ou thrombocytopénie de grades 3 ou 4, est supérieure à celle observée soit à une dose 75 mg de TORISEL par semaine soit à une chimiothérapie conventionnelle. Sont énumérés ci-dessous les effets indésirables observés au cours de l'Essai Clinique LCM. Ne figurent dans cette liste que les événements pour lesquels il existe une suspicion raisonnable de relation causale avec le traitement par TORISEL en perfusion intraveineuse. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont classés selon les catégories Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100 à <1/10) et Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100). *Infections et infestations*: Très fréquent: Infections bactériennes et virales (notamment infection, cellulite/phlegmon, bronchite, sinusite, zona, herpès), Pneumonie (notamment pneumopathie interstitielle), Infection des voies urinaires (notamment dysurie, pollakiurie, infection des voies urinaires, miction impérieuse), Pharyngite, Infection des voies respiratoires supérieures. Fréquent Septicémie (notamment septicémie, choc septique), Rhinite, Folliculite. *Affections hématologiques et du système lymphatique* Très fréquent: Thrombocytopénie, Anémie, Neutropénie, Leucopénie, Lymphopénie. *Affections du système immunitaire* Fréquent : Réactions allergiques/d'hypersensibilité. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Très fréquent: Hypokaliémie, Anorexie, Hyperglycémie, Hypercholestérolémie. Fréquent: Déshydratation, Hypophosphatémie, Hyperlipidémie, hypocalcémie. *Affections psychiatriques* , Très fréquent: Insomnie, Anxiété. Fréquent: Dépression. *Affections du système nerveux*: Très fréquent: Dysgueusie. Fréquent: Paresthésie, Sensations vertigineuses, Agueusie. *Affections oculaires*: Fréquent: Conjonctivite, Hémorragie oculaire. *Affections vasculaires*: Fréquent: Thrombose (notamment thrombose veineuse profonde, thrombose), Hypertension. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*: Très fréquent: Dyspnée, Epistaxis, Toux. Fréquent: Pneumonie. *Affections gastro-intestinales*: Très fréquent: Douleur abdominale, Vomissements, Stomatite (notamment stomatite aphteuse, ulcération buccale, stomatite, glossite, douleur buccale), Diarrhées, Nausées. Fréquent: Perforation de l'intestin, Hémorragie gastrointestinale (notamment hémorragie gastrointestinale, hémorragie rectale), Gingivite, Gastrite, Dysphagie. *Affections de la peau et du tissu sous cutané*: Très fréquent: Eruption (notamment éruption, éruption pruritique, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire, eczéma), Prurit, Affections de l'ongle, Sécheresse cutanée. Fréquent: Acné, Moniliase (notamment moniliase, moniliase buccale), Dermatite exfoliative, Ecchymoses. *Affections musculo-squelettiques et systémiques*: Très fréquent: Mal de dos, Arthralgie. Fréquent: Myalgie (notamment crampes musculaires, crampes des jambes, myalgie). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*: Très fréquent: OEdème (notamment oedème, oedème facial, oedème périphérique, oedème scrotal, oedème génital, oedème généralisé), Asthénie, Douleur, Fièvre, Mucite, Frissons. Fréquent: Douleur thoracique. *Investigations*. Très fréquent: Elévation de la créatinine sanguine. Fréquent: Elévation des ASAT (aspartate aminotransférases), Elévation des ALAT (alanine aminotransférases). *Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée* : Réactions à type d'oedème angioneurotique chez certains patients traités de façon concomitante par du temsirolimus et des IEC. *Effets indésirables observés depuis la commercialisation*: Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés chez des patients qui recevaient TORISEL. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients qui recevaient TORISEL. *Population pédiatrique* Au cours d'un essai de phase I/II, 71 patients (59 patients âgés de 1 à 17 ans et 12 patients âgés de 18 à 21 ans) ont reçu du temsirolimus à des doses allant de 10 mg/m^2 à 150 mg/m^2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), métaboliques (hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperglycémie, augmentation des taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase [ASAT] et d'alanine aminotransférase [ALAT]), et digestifs (inflammation de la muqueuse, stomatite, nausée, et vomissement). **5. Surdosage.** Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage de TORISEL par injection intraveineuse. TORISEL a été administré en toute sécurité à des patients atteints d'un cancer du rein à raison de doses intraveineuses répétées de temsirolimus pouvant atteindre 220 mg/m^2, cependant, dans le LCM, deux administrations de 330 mg de TORISEL par semaine chez un patient a entraîné un saignement rectal de grade 3 et une diarrhée de grade 2. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume Uni. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** EU/1/07/424/001. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**: médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**: 09/2011.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu

TORI12F00141F1-08/2012

Pfizer Oncology

1. Hudes et al. NEJM 2007; 356: 2271-2281.
2. Torisel® (temsirolimus). Résumé des caractéristiques du produit.

* patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique

TORISEL® (temsirolimus) injection

Dr Laurent Visser
Cardiologue
Groupe Cardiologique Ettelbruck
Centre Hospitalier du Nord – Site Ettelbruck

L'expert du mois

ESC 2012: focus sur les nouveaux anticoagulants

A peine rentré du congrès de la *European Society of Cardiology*, un sujet s'imposait évidemment avec force au Dr Visser: l'anticoagulation dans la fibrillation auriculaire. Un sujet sur lequel nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir très prochainement avec la Société Luxembourgeoise de Cardiologie.

Dr Visser: *Nous abordons évidemment là un sujet très brûlant, d'une part en raison de l'arrivée sur le marché des nouveaux anticoagulants, mais aussi suite à la problématique du remboursement de ces nouvelles molécules, débattue depuis le début de l'année au Grand-Duché. A noter en passant que notre pays est en avance par rapport à ses voisins, puisque le débat n'est ouvert en Belgique que depuis le mois d'août.*

Et ce à l'heure où une solution semble enfin avoir été trouvée en ce qui concerne la prescription et le remboursement…

Dr Visser: *En réalité, si cela a fait tant de bruit au Luxembourg, c'est parce que nous sommes dans le prolongement d'une classe de médicaments – les anticoagulants oraux – qui sont utilisés depuis très longtemps par le corps médical, y compris par les généralistes, les neurologues, les chirurgiens vasculaires, et bien sûr les cardiologues.*

Depuis peu nous disposons des Nouveaux Anticoagulants Oraux «NOAC» qui sont des médicaments très puissants, très confortables d'utilisation et en principe aussi plus sûrs dans le cadre de leurs indications spécifiques. Mais ceci implique aussi que nous avons la responsabilité de les utiliser correctement, dans le respect des recommandations, telles que les recommandations tout récemment publiées par l'ESC. Or pour bien utiliser ces médicaments, il est fondamental de bien les connaître. C'est là que se situe la clé de toute la problématique actuelle.

Est-ce là véritablement un souci d'evidence-based medicine ?

Dr Visser: *Je pense que nous pouvons affirmer que les cardiologues luxembourgeois sont, parmi les confrères européens, extrêmement attentifs au respect des guidelines. En outre, nous constituons un petit groupe de prescripteurs, aisément contrôlables. Il paraissait en effet important d'éviter un switch massif des habitudes de prescription. Soulignons que, si notre pays nous a donné un accès rapide aux nouvelles molécules, ce qu'il faut saluer, c'est seulement maintenant que les guidelines sont finalisées. Elles ne sont d'ailleurs pas pour autant simples d'application, comme nous allons le voir.*

En tout cas, les nouveaux anticoagulants oraux changent la donne, et pas seulement par rapport aux anti-vitamine K…

Dr Visser: *Tout à fait, et l'ESC nous a permis de clarifier d'autre points. C'est le cas notamment en ce qui concerne l'utilisation de l'aspirine en prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire. On a souvent utilisé l'aspirine, seule ou avec le clopidogrel, dans cette indication, chez des patients où l'on pensait que les anticoagulants oraux feraient courir un risque trop important. Or on sait aujourd'hui que dans cette indication, l'efficacité de la prévention des AVC cardio-emboliques est faible, avec cependant un risque hémorragique comparable à celui des anticoagulants oraux. Aujourd'hui, selon les nouvelles guidelines de l'ESC, avec l'avènement des nouveaux anticoagulants, l'utilisation du traitement antiplaquettaire devrait être limitée aux rares patients qui refusent toute forme d'anticoagulation.*

Comment pouvons-nous résumer les nouvelles recommandations sur l'anticoagulation dans la fibrillation auriculaire ?

Dr Visser: *La première chose à dire est le fait que, chez les patients qui sont stables et bien contrôlés sous anti-vitamine K, il n'y a pas de raison de changer de traitement. Chez les nouveaux patients, en revanche, les guidelines sont claires, et précisent que les anti-vitamine K sont les seuls anticoagulants indiqués en cas de fibrillation auriculaire valvulaire (notamment maladie valvulaire rhumatismale et valves prothétiques).*
Dans les autres cas, on procède à l'évaluation du risque d'AVC au moyen du score CHA2DS2-VASc. Si le score est égal à 0, on ne donnera pas d'anticoagulation. Ce qui est logique puisque le patient n'a qu'un très faible risque d'AVC.
Si le score CHA2DS2-VASc est modéré (score 1), on considère préférable d'anticoaguler, et ce de préférence avec un nouvel anticoagulant.
Enfin, si le score CHA2DS2-VASc est égal à 2 ou plus, l'indication de l'anticoagulation est absolue, sauf contre-indication (hémorragie cérébrale, hémorragies digestives, etc.).
En ce qui concerne le choix de l'anticoagulation, celui-ci

BON À SAVOIR

Le Dr Visser invite tous les praticiens impliqués dans le traitement préventif de la fibrillation auriculaire à consulter les guidelines publiées tout récemment par l'ESC, qui répondent à toutes les questions que l'on se pose aujourd'hui.
Celles-ci sont consultables et téléchargeables gratuitement: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf
La Société Luxembourgeoise de Cardiologie organisera prochainement, en collaboration avec les médecins généralistes et avec le contrôle médical, un symposium sur la fibrillation auriculaire, au cours duquel seront abordés le traitement anticoagulant, mais aussi les traitements anti-arythmiques, la cardioversion, l'électrophysiologie, etc. *Semper Luxembourg* apportera évidemment son concours à cette manifestation. ■

SOCIETE LUXEMBOURGEOISE DE CARDIOLOGIE

sera posé en fonction du score HAS-BLED et des préférences du patient, en sachant que selon les guidelines les nouveaux anticoagulants oraux constituent la meilleure option («best option»), tandis que les anti-vitamine K sont considérés comme une option alternative («alternative option»).

Chez les nouveaux patients – patients naïfs au traitement anticoagulant, quelles sont les indications actuelles des anti-vitamine K dans la fibrillation auriculaire ?

Dr Visser: *Les anti-vitamine K restent une option et conservent des atouts et une place dans l'arsenal. Premièrement, il s'agit d'un traitement moins coûteux pour le patient et pour la caisse nationale de santé. Mais qui impose bien sûr des dosages réguliers. Deuxièmement, les anti-vitamine K permettent de faire un monitoring facile par INR et ainsi de doser l'efficacité du traitement. Ce n'est pas le cas avec les nouveaux anticoagulants, et cela peut s'avérer déterminant lorsque l'on a un doute quant à la compliance thérapeutique du patient. Ceci dit, des tests spécifiques, non standard, existent, pour les NOAC. Enfin, en cas d'insuffisance rénale, les nouveaux anticoagulants nécessitent des précautions. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50, les doses doivent être réduites, et à l'heure actuelle lorsque la clairance est inférieure à 30, aucune des nouvelles molécules ne peut être utilisée.*

Une autre question fréquemment posée est la réversibilité de l'anticoagulation…

Dr Visser: *En effet, contrairement aux anti-vitamine K, dont l'action peut être antagonisée par la vitamine K, avec les nouveaux anticoagulants on ne dispose pas d'un «antidote». Il est trop tôt, toutefois, pour dire si ceci constitue un problème majeur. On conseille d'attendre tout simplement la fin de l'efficacité du médicament, soit en général après 24 heures, ce qui autorise le plus souvent un contrôle symptomatique. En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital, on peut aussi recourir aux facteurs de la coagulation. Les cas que nous avons pu rencontrer jusqu'à présent ont en tout cas été contrôlés sans grand problème.*
Il est clair que le confort est supérieur avec les nouveaux anticoagulants, pour le patient comme pour le médecin. Du point de vue économique, le coût supérieur du traitement doit être mis en balance avec l'économie en termes de contrôle de laboratoire et la réduction des complications ischémiques et hémorragiques.

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE: RÉVOLUTION EN VUE

Pour le Dr Visser, l'indication du rivaroxaban dans la thrombose veineuse profonde est clairement un domaine où ce nouvel anticoagulant va éclipser le «golden standard» que constituaient actuellement les héparines de bas poids moléculaire.

Dr Visser: *Si l'on y pense, les nouveaux anticoagulants ont un profil qui est comparable à celui des héparines fractionnées : un traitement librement et facilement utilisé jusqu'à présent, avec une même logique de durée d'action, et aussi des effets secondaires hémorragiques. Avec comme différence fondamentale la prise orale au lieu des injections.*
Ceci va rendre d'autant plus aisée l'adoption par le praticien du rivaroxaban dans la thrombose veineuse profonde. Plus aisée en réalité à mettre en œuvre, en pratique de tous les jours, que l'implémentation des nouvelles guidelines dans la fibrillation auriculaire. ■

Même après «libération» de la prescription et du remboursement, comment voyez-vous la place respective du généraliste et du cardiologue dans l'instauration et le suivi du traitement ?

Dr Visser: *Que ce soit dans les guidelines ou dans les conditions de remboursement, il est clair que le cardiologue a toujours sa place. Les indications sont claires: le patient doit avoir une fibrillation auriculaire – on ne parle donc pas de l'anticoagulation des valves prothétiques ou de l'embolie pulmonaire, par exemple. Le contexte doit être non valvulaire. Il est très utile dès lors d'effectuer un bilan cardiaque complet afin de vérifier l'absence de maladie valvulaire sous-jacente. Mais aussi de rechercher spécifiquement les contre-indications. Je plaide donc pour une prescription initiale par le cardiologue, et un suivi ultérieur par le médecin généraliste ou une autre spécialité.*

Enfin, il y a encore un point où les nouveaux anticoagulants rejoignent les anti-vitamine K: la nécessaire maîtrise des interactions au quotidien. Pour les anti-vitamine K, on connaissait et on avait appris à gérer les interactions alimentaires et médicamenteuses. Avec les nouveaux anticoagulants, il faudra que tous les praticiens respectent aussi les interactions médicamenteuses tellles que: vérapamil, AINS, etc. – et les incompatibilités thérapeutiques. ■

Dr Eric Mertens
D'après un entretien avec le Dr Laurent Visser

LES *KEY POINTS* DE L'ESC

- **L'efficacité de la prévention de l'AVC par l'aspirine est faible. L'utilisation des antiplaquettaires (aspirine-clopidogrel ou aspirine en monothérapie) pour la prévention de l'AVC dans la FA sera dès lors limitée aux rares patients qui refusent toute anticoagulation.**
- **Le score $CHA2DS_2$-VAS_c est préférable pour l'identification des patients «vraiment à risque faible» atteints de fibrillation auriculaire et ne nécessitant pas d'anticoagulation.**
- **Le score HAS-BLED permet aux cliniciens d'évaluer le risque hémorragique. Un score HAS-BLED élevé ne constitue toutefois pas – per se – une raison d'exclure un traitement anticoagulant oral.**
- **Les nouveaux anticoagulants offrent une efficacité, une sécurité et une facilité d'utilisation supérieure aux anti-vitamine K. C'est pourquoi, lors de l'instauration d'un traitement anticoagulant oral, on envisagera pour la plupart des patients atteints de fibrillation auriculaire un nouvel anticoagulant (inhibiteur direct de la thrombine ou inhibiteur du facteur Xa) au lieu d'un anti-vitamine K avec titration de la posologie.**
- **Les données sont insuffisantes pour recommander un nouvel anticoagulant plutôt qu'un autre. Ce choix pourra tenir compte de certaines caractéristiques du patient, de la compliance médicamenteuse, de la tolérance et du coût du traitement.**

Source:
2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

LIPITOR®
atorvastatine

LE SEUL ÉVÉNEMENT CV QUE VOUS POUVEZ PRÉDIRE

1ER AOUT 2012
PRIX À -44,11%*

***LIPITOR® a perdu son brevet et PFIZER diminue son prix ex-usine de 44,11% au 1er août 2012 sous réserve d'approbation du prix par le Ministère de la Sécurité sociale.**

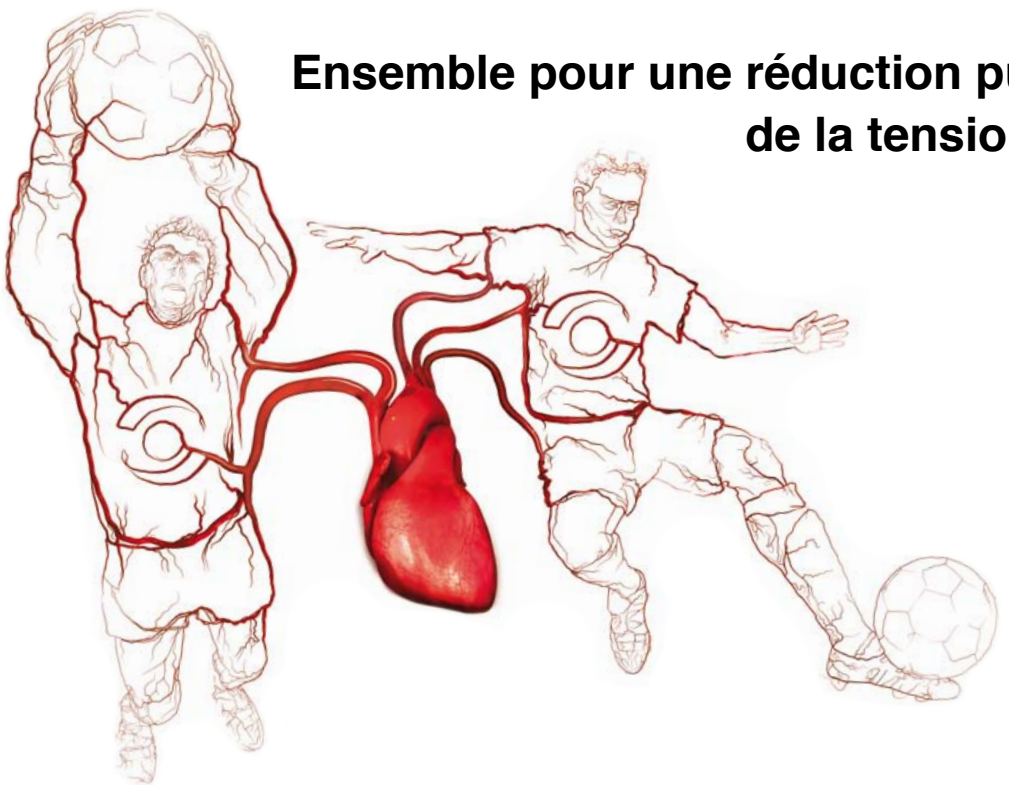
Pfizer

DENOMINATION DU MEDICAMENT LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. LIPITOR 10 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´10` gravée sur une face et ´ATV` sur l'autre. LIPITOR 20 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´20` gravée sur une face et ´ATV` sur l'autre. LIPITOR 40 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´40` gravée sur une face et ´ATV` sur l'autre. LIPITOR 80 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´80` gravée sur une face et ´ATV` sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Hypercholestérolémie LIPITOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour la diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. LIPITOR est également indiqué pour la diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie Avant de commencer un traitement par LIPITOR, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par LIPITOR. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. *Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)* Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. *Hypercholestérolémie familiale hétérozygote* Le traitement par LIPITOR doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40mg d'atorvastatine par jour. *Hypercholestérolémie familiale homozygote* Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. *Prévention des maladies cardiovasculaires* Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL- cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). *Insuffisance hépatique* LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). *Utilisation chez le sujet âgé* Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. *Population pédiatrique Hypercholestérolémie :* L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration LIPITOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** LIPITOR est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce medicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale ; chez les femmes enceintes, allaitantes ou âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables **EFFETS INDESIRABLES** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par LIPITOR ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issues d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000, < 1/1 000) ; très rare (≤ 1/10.000). Infections et infestations Fréquent : nasopharyngite. Affections hématologiques et du système lymphatique Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent : hyperglycémie Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux Fréquent: céphalées. Peu fréquent: vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopécie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Affections des organes de reproduction et du sein Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant LIPITOR. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par LIPITOR. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous LIPITOR, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par LIPITOR (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux Fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales Fréquent : Douleur abdominale Investigations Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels. Dépression Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées): BE184082 LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées): BE184073 LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées): BE184064 LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées): BE232933 LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : LIPITOR 10 mg, LIPITOR 20 mg et LIPITOR 40 mg : 23/06/1997. LIPITOR 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation: 21/01/2008 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 10/2011 11J10 **DELIVRANCE** Sur presciption médicale.

LIPI12F0014031 Date de création: 06/2012

TWYNSTA®

TELMISARTAN + AMLODIPINE



Ensemble pour une réduction puissante de la tension 24h/24

DENOMINATION DU MEDICAMENT: TWYNSTA 40 mg/5 mg comprimés, TWYNSTA 40 mg/10 mg comprimés, TWYNSTA 80 mg/5 mg comprimés, TWYNSTA 80 mg/10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** TWYNSTA 40 mg/5 mg: chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine). TWYNSTA 40 mg/10 mg: chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine). TWYNSTA 80 mg/5 mg: chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine). TWYNSTA 80 mg/10 mg: chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé. Comprimé ovale bicouche bleu et blanc gravé du code du produit A1 (40 mg/5 mg), A2 (40 mg/10 mg), A3 (80 mg/5 mg) ou A4 (80 mg/10 mg). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte: Traitement additionnel: TWYNSTA est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.Traitement substitutif: Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de TWYNSTA contenant les mêmes doses de substances actives. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: La dose recommandée de TWYNSTA est d'un comprimé par jour. La dose maximale recommandée est TWYNSTA 80 mg/10 mg, un comprimé par jour. TWYNSTA est indiqué comme traitement au long cours. Traitement additionnel: TWYNSTA 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg seule. TWYNSTA 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg. TWYNSTA 80 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par TWYNSTA 40 mg/5 mg. TWYNSTA 80 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par TWYNSTA 40 mg/10 mg ou TWYNSTA 80 mg/5 mg. La titration individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié. Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose tels que des oedèmes peuvent passer à TWYNSTA 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue. Traitement substitutif: Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de TWYNSTA contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour, par exemple pour améliorer la commodité ou l'observance. Populations particulières: Patients âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. TWYNSTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables. Insuffisance hépatique: TWYNSTA doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour. TWYNSTA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir « Contre-indications »). Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de TWYNSTA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Modes d'administration: TWYNSTA peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre TWYNSTA avec un peu de liquide. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients / 2ème et 3ème trimestres de la grossesse / Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère / Choc (incluant les chocs cardiogéniques) / Hypotension sévère / Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade) / Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde. **EFFETS INDESIRABLES:** Association à doses fixes: Les effets indésirables les plus fréquents inclus les sensations vertigineuses et les oedèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1000 patients). La sécurité d'emploi et la tolérance de TWYNSTA ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante:Très fréquent (1/10) ; fréquent (1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (1/1000 à < 1/100) ; rare (1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité: Infections et infestations-Rare-cystite/Affections psychiatriques-Rare-dépression, anxiété, insomnie/Affections du système nerveux-Fréquent-sensations vertigineuses-Peu fréquent-somnolence, migraine, céphalées, paresthésies- Rare-syncopes, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements/Affections de l'oreille et du labyrinthe-Peu fréquent-vertiges/Affections cardiaques- Peu fréquent-bradycardie, palpitations/ Affections vasculaires-Peu fréquent-hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices/ Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales-Peu fréquent-toux/ Affections gastro-intestinales-Peu fréquent-douleurs abdominales, diarrhée, nausées-Rare-vomissements, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale/Affections de la peau et du tissu sous-cutané-Peu fréquent-prurit-Rare-eczéma, érythème, rash/ Affections musculo-s quelettiques et systémiques- Peu fréquent-arthralgies, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgies-Rare-douleurs dorsales, douleurs dans les membres (douleurs dans les jambes)/ Affections du rein et des voies urinaires-Rare-nycturie/ Affections des organes de reproduction et du sein-Peu fréquent-dysfonction érectile/ Troubles généraux et anomalies au site d'administration-Fréquent-oedème périphérique-Peu fréquent-asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, oedème-Rare-malaise/ Investigations-Peu fréquent-élévation des enzymes hépatiques-Rare-augmentation de l'uricémie. Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement. Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par TWYNSTA, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché. Telmisartan: Infections et infestations: Peu fréquent: Infections haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites-Rare: Sepsis y compris d'évolution fatale[1]/Affections hématologiques et du système lymphatique: Peu fréquent: Anémie-Rare: Thrombocytopénie, éosinophilie/Affections du système immunitaire: Rare : Hypersensibilité, réaction anaphylactique/Troubles du métabolisme et de la nutrition: Peu fréquent: Hyperkaliémie-Rare: Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)/ Affections oculaires: Rare: Troubles de la vision/Affections cardiaques: Rare:Tachycardie/Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: Dyspnée/Affections gastro-intestinales: Peu fréquent: Flatulences-Rare: Gêne gastrique/Affections hépatobiliaires: Rare: Anomalie de la fonction hépatique, atteinte hépatique[2]/Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Hyperhidrose-Rare: Angio-oedème (pouvant être d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire/Affections musculo-squelettiques et systémiques: Rare: Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)/Affections du rein et des voies urinaires: Peu fréquent: Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë/Troubles généraux et anomalie au site d'administration: Rare: Syndrome pseudo-grippal/ Investigations: Peu fréquent: Elévation du taux de créatinine sanguine-Rare: Elévation de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du taux d'hémoglobine. [1]: cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu. [2]: la plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique/ d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables. Amlodipine: Affections hématologiques et du système lymphatique: Très rare: Leucopénie, thrombocytopénie/Affections du système immunitaire: Très rare: Hypersensibilité/Troubles du métabolisme et de la nutrition-Très rare: Hyperglycémie/Affections psychiatriques: Peu fréquent: Modification de l'humeur-Rare: Confusion/ Affections du système nerveux: Très rare: Syndrome extrapyramidal/Affections oculaires: Peu fréquent: Troubles visuels/ Affections de l'oreille et du labyrinthe: Peu fréquent: Acouphènes/ Affections cardiaques: Très rare: Infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire/ Affections vasculaires: Très rare: Vascularite/Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: Dyspnée, rhinite/Affections gastro-intestinales: Peu fréquent: Modification du transit intestinal-Très rare: Pancréatite, gastrite/Affections hépatobiliaires: Très rare: Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une cholestase)/Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose-Très rare: Angio-oedème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité/Affections du rein et des voies urinaires: Peu fréquent: Troubles de la miction, pollakiurie/Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent: Gynécomastie/Troubles généraux et anomalie au site d'administration: Peu fréquent: Douleurs/ Investigations: Peu fréquent: Prise de poids, perte de poids. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Twynsta 40 mg/5 mg: 28 compr.: EU/1/10/648/002; 98 compr.: EU/1/10/648/006-Twynsta 40 mg/10 mg: 28 compr.: EU/1/10/648/009; 98 compr.: EU/1/10/648/013-Twynsta 80 mg/5 mg: 28 compr.: EU/1/10/648/016; 30x1 compr.: EU/1/10/648/017; 98 compr.: EU/1/10/648/020.-Twynsta 80 mg/10 mg: 28 compr.: EU/1/10/648/023; 30x1 compr.: EU/1/10/648/024; 98 compr.: EU/1/10/648/027. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 07/2011. **REPRESENTANT LOCAL:** Boehringer Ingelheim, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles. Editeur responsable: M Connolly, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles. BIBE 12-068 L 02/2012

Boehringer Ingelheim

Rideaux ouverts jusqu'à **20 heures** les samedis

Les heures d'ouverture des magasins luxembourgeois ont été régularisées après des années de bataille avec les syndicats du secteur.

Florence Anselme

Le 1er août 2012 a marqué une étape importante pour le développement du commerce luxembourgeois et la stratégie de conquête d'une clientèle non-résidente de la Grande région transfrontalière. Après des années de discussions houleuses entre les partenaires sociaux, une loi a fixé désormais dans le marbre la fermeture des commerces les samedis et jours de semaine à 20 heures et/ou 21 heures (un jour par semaine) – contre 18 heures précédemment - et de 8 à 13 heures les dimanches. Si les grandes enseignes baissaient déjà le rideau à 20 heures en fin de semaine, c'était en vertu d'un accord provisoire conclu au milieu des années 1990 avec le ministère des Classes moyennes et du Tourisme. Accord souvent remis en question par les syndicats foncièrement défavorables à la libéralisation des horaires pour la préservation de la vie privée des travailleurs. Cette fois, il est impossible de faire marche arrière.

A peine entrée en vigueur, la loi a d'ailleurs soulevé un tollé de protestations des deux principaux syndicats du commerce de détail, l'OGBL et le LCGB. A coup de communiqués de presse, ces organes ont dénoncé tour à tour les premières dérives de la loi du 12 juillet réglant la fermeture des magasins dans le commerce. «La loi n'est déjà pas respectée», indique l'OGBL en mettant en cause les quatre grands noms de la distribution au Grand-Duché (Auchan, Cora, Match et Cactus). Dès l'entrée en vigueur de la loi, ceux-ci ont fermé leurs établissements à 20 heures le samedi, alors qu'ils n'avaient pas conclu de convention collective spécifique pour régler les modalités et les traitements financiers des salariés pendant ces créneaux horaires. Or, la loi du 12 juillet fixe le régime «normal» de fermeture à 19 heures, sauf si un accord collectif est trouvé avec la délégation du personnel (et donc un mécanisme de primes). Dans ce cas seulement, il est possible de baisser le rideau à 20 heures les fins de semaine.

Les grandes enseignes de la distribution rechignent, bien sûr, à payer des suppléments de rémunérations à leurs salariés, invoquant une perte de compétitivité du commerce luxembourgeois si tel devait être le cas et la concurrence des pays voisins qui rivalisent d'imagination pour attirer la clientèle luxembourgeoise à fort pouvoir d'achat et qui ne connaissent pas les mêmes contraintes sociales qu'au Grand-Duché de Luxembourg.

Arbitrages ministériels demandés

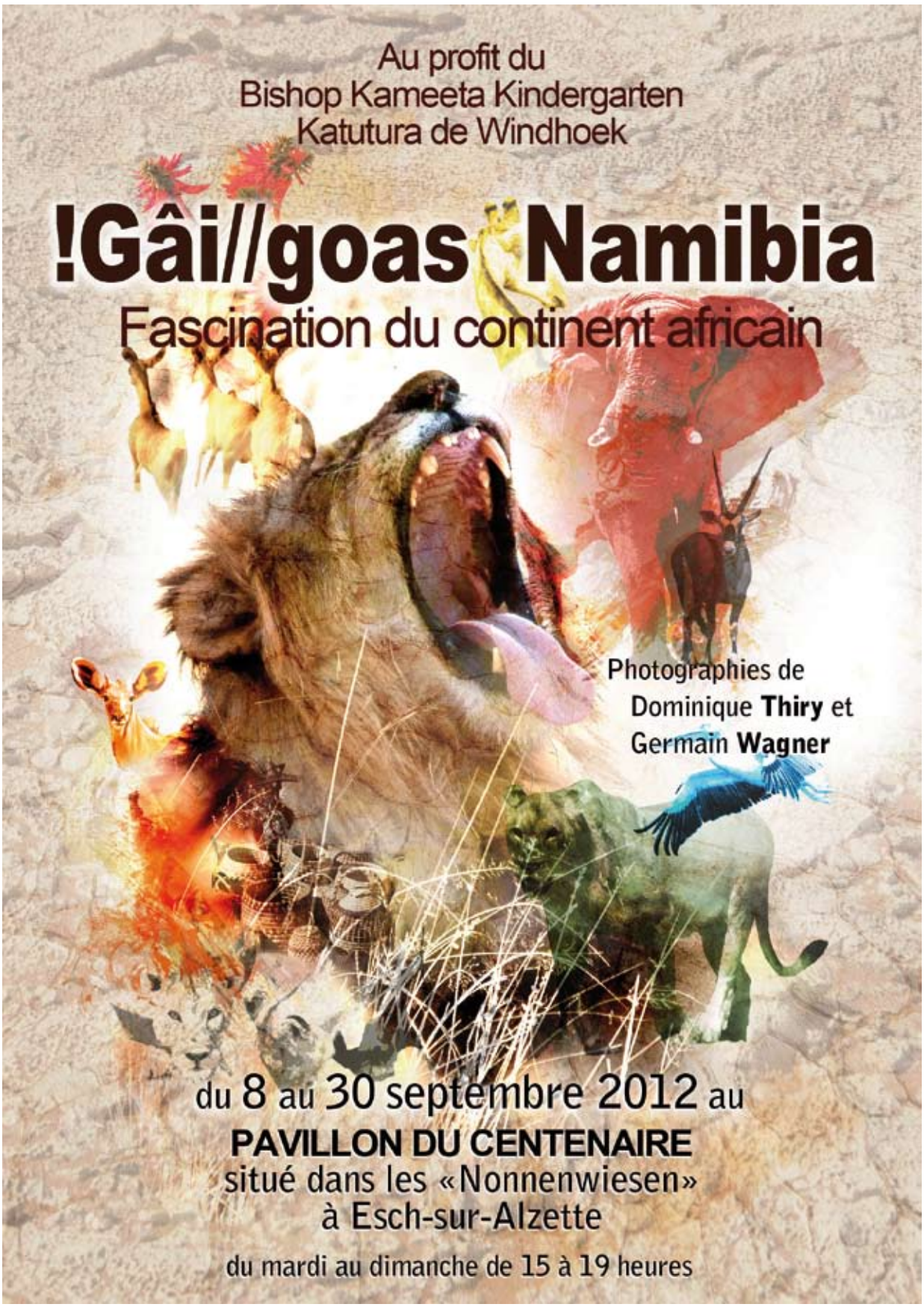
Le syndicat OGBL estime ainsi que les anciennes conventions collectives, prévoyant notamment le travail en dehors des horaires légaux (jusqu'à 18 heures les samedis et 19 heures en semaine) ne répondent pas ou plus aux exigences de la nouvelle loi sur la fermeture des magasins les samedis après 19 heures, parce que ces textes se réfèrent à l'ancienne loi de 1995.
Le débat est donc un peu théorique (surtout du point de vue patronal), mais il est assez symptomatique de l'opposition que suscitent encore au Luxembourg les heures d'ouverture après 18 heures. Des horaires qui sont l'héritage d'un autre âge et qui reflétaient peu l'évolution de la société luxembourgeoise, composée en grande partie par des résidents étrangers, habitués à faire leurs courses au-delà des horaires traditionnels «luxembourgeois», jugés trop restrictifs.

Les syndicats n'en démordent pas pour autant. Ils demandent notamment au ministère des Classes moyennes et du Tourisme, chargé de la bonne application de la nouvelle loi, d'intervenir auprès des grandes enseignes, pour sanctionner ce qu'ils estiment être des violations de la législation. A nouvelle loi, nouvelle convention collective. Exactement ce que les directions de supermarchés veulent éviter.
L'Inspection du Travail et des Mines est également appelée à la rescousse pour «veiller à l'application de conditions de travail légales aux salariés concernés». Le syndicat va jusqu'à réclamer l'arbitrage du ministre du Travail: «*Nous avons, souligne un communiqué de presse, demandé au ministre du Travail de charger l'ITM (Inspection du Travail et des Mines) de vérifier le respect de cette nouvelle loi et des conventions collectives de travail par les sociétés de commerce de détail, notamment Auchan Luxembourg, Cora Luxembourg, Match Luxembourg et Cactus*».
Le député socialiste Marc Angel a relayé les craintes du syndicat en interpellant la ministre des Classes moyenne, Françoise Hetto-Gaasch, sur le prétendu non-respect de la loi du 12 juillet 2012. Rappelant les dispositions du texte qui autorisent une fermeture à 20 heures les samedis à condition que les partenaires sociaux aient passé un accord entre eux dans le cadre d'une convention collective de travail, le député s'inquiète de ce qu'aucun accord de ce type n'a encore été conclu dans le secteur de la grande distribution luxembourgeoise, de manière à adapter les conditions de traitement des salariés à la nouvelle loi.

Enjeux sociaux ou économiques ?

Faut-il alors revenir aux anciens horaires comme le suggère le syndicat LCGB ? «*Aussi longtemps qu'il n'y a pas une stipulation explicite et précise dans les conventions collectives des sociétés concernées, définissant expressément les heures de fermeture des magasins, comme précisé par la loi, le LCGB est d'avis que les sociétés doivent s'aligner sur la disposition légale qui prescrit une fermeture à 19 heures*», note un communiqué de ce syndicat qui déplore par ailleurs que la «nouvelle loi puisse induire autant de possibilités d'interprétation». «*Une loi, ajoute le LCGB, doit être claire, surtout s'il s'agit d'une loi qui a un impact considérable sur la vie privée des salariés du secteur concerné*».
Quid des enjeux économiques ? La loi du 12 juillet 2012 a davantage de visées économiques que sociales et s'inscrit dans le prolongement de la stratégie des autorités luxembourgeoises de faire du commerce «un des principaux vecteurs de croissance pour l'économie». Cinq ans après le lancement d'une politique assez agressive pour faire revenir les consommateurs luxembourgeois dans les magasins luxembourgeois et attirer la clientèle de la Grande région, le bilan est encourageant, tout comme les résultats de l'action «Shopping in Luxembourg- good idea».
Un sondage de l'institut TNS Ilres, présenté au début du mois d'août 2012, montre une meilleure attractivité de l'offre commerciale luxembourgeoise depuis 2009, 73% des consommateurs résidents jugeant cette offre «bonne ou excellente», ce qui représente 19% de plus qu'en 2009. Même degré de satisfaction pour le service. Et, dans le même temps, le facteur «prix» en rapport avec la qualité s'est considérablement amélioré. Toutefois, la moitié des consommateurs reste toujours persuadée que les produits sont plus chers au Luxembourg qu'à l'étranger: «le potentiel de développement est donc encore un défi majeur des années à venir», reconnaissent les commerçants eux-mêmes.

Si le Luxembourg entend rester une «destination shopping» de la Grande région et fidéliser ses clients (après avoir enrayé la fuite du pouvoir d'achat de ses propres résidents vers l'étranger et attiré de nouveaux consommateurs français, belges et allemands), on voit difficilement comment les autorités feraient marche arrière pour les horaires d'ouverture des magasins, malgré la forte pression des syndicats. D'autant que la réduction de la fuite du pouvoir d'achat des résidents et l'apport des non-résidents, qui ne sont sans doute pas étrangers à la levée des restrictions sur les heures de fermeture, auraient rapporté, selon les chiffres avancés par les commerçants eux-mêmes, 37 millions d'euros supplémentaires de recettes TVA. ■



Lire notre interview en pages 58-59

Un autre coup d'œil sur **la Tunisie et ses richesses**

Le hall d'entrée, immense, est vide. Seulement deux réceptionnistes amicaux prêts à se jeter sur le moindre touriste qui arriverait. Une splendide piscine désertée. Des chambres inoccupées et un restaurant avec presque autant de serveurs que de clients. Oui, vous êtes bien dans un hôtel tunisien ayant subi de plein fouet le désastre économique du « Printemps arabe ». Pourtant, la Tunisie a tant à offrir…

Any Nisse

Ce scénario pourrait sembler surprenant mais il est devenu le quotidien de la plupart des établissements tunisiens. En effet, suite à l'acharnement des médias occidentaux sur le pays, les touristes ont déserté, à tort, les lieux. Pendant des mois, la Tunisie ainsi que toute l'Afrique du nord a été présentée comme étant une véritable zone d'instabilité et d'insécurité, ce qui est loin d'être le cas. Notre expérience après 3000 kilomètres dans le pays: les risques sont identiques à ceux déjà présents auparavant.

Sea, sex and sun… Mais encore !

La grande majorité des touristes se rend en Tunisie pour seulement deux aspects: le soleil et la plage. S'il est vrai que les amateurs de pays chauds seront comblés, il reste néanmoins quantité d'autres atouts qui font de cette contrée une destination de choix. Tout d'abord, le vacancier est assuré d'être accueilli avec la chaleur tant de l'habitant que de son thé. On peut toujours s'arrêter au bord d'une route, dans un petit café, et y rencontrer les locaux autour de la «boisson du désert». Certains vous invitent même à venir chez eux partager leur repas. Dans le même registre, pas mal de petits restaurants proposent de déguster le fameux mouton tunisien fraîchement égorgé. Attendez-vous également à recevoir de nombreux signes amicaux de bienvenue lors de votre passage.
Ensuite, la région offre un panel de

Le «Doc» du désert

En Tunisie, vous pourriez bien croiser le Dr Mohamed Tahar Mrabet. Baroudeur du désert, amoureux de son pays, ce médecin fonctionnaire de 58 ans, ancien médecin chef de la protection civile tunisienne, se partage entre la formation continue, la direction du service médical des postes et télécoms, et… l'encadrement de manifestations sportives et automobiles – notamment pour l'agence LOV-Tunisie (voir ci-après).

paysages splendides aux couleurs dignes d'une palette de peintre. Entre les étendues sablonneuses du Sahara, les plaines de cailloux, les vastes palmeraies aux arbres gorgés de fruits tropicaux ou les montagnes boisées du nord, parfois méconnues, une infinité de lieux d'exception existe. De plus, chaque moment est magique. Pensons notamment aux magnifiques levers et couchers de Soleil qui raviront les esprits les plus romantiques. La nuit aussi, on peut jouir d'une fantastique couverture étoilée, sans nuages ni pollution lumineuse.

Retour aux sources

Par ailleurs, le voyageur découvrira un pays plein d'authenticité et qui a gardé ses coutumes. Dans certaines zones rurales, la vie s'écoule au rythme du Soleil. Les transports à dos d'ânes et de dromadaires sont légion. Dans le souk des villes moins touristiques, on peut toujours assister au marché quotidien où les habitants viennent vendre leur production… sans tomber dans les attrapes-gogos qui arnaquent le touriste sans faire vivre les habitants du cru.

Enfin, s'il est un aspect important mais trop négligé, c'est bien celui du patrimoine. En effet, la Tunisie est riche d'un passé culturel mémorable. Un bon nombre de vestiges romains subsistent encore après deux mille ans. N'oublions pas non plus Kairouan, un des cinq lieux saints de l'Islam, au patrimoine architectural remarquable. Dans un autre domaine, plusieurs villages berbères, comme Chenini, dans la région de Tataouine, a l'avantage d'avoir un Ksar extrêmement bien conservé.

La Tunisie est donc un pays qui présente de fabuleux attraits et mérite de figurer au rang des premières destinations de voyages. Tous s'y plairont et trouveront leur compte grâce à l'extrême diversité présente. Avis aux voyageurs !

Voyager autrement ?

Vous voyagez en voiture, en avion, en bateau, et rêvez de la fusée ? Et si vous découvriez les voyages ou raids tout-terrain ? Avec une petite préparation et une bonne organisation, c'est l'assurance de l'aventure sans mésaventures. En autonomie et loin des sentiers battus.

Il existe ainsi tout un réseau d'organisations permettant de découvrir une grande variété de pays en 4x4 et la Tunisie est aujourd'hui une des destinations les plus prisées pour les amateurs de sable. Découvrir une autre Tunisie ? C'est ce que propose notamment Kais Chaibi, pour les passionnés de dunes ou – plus fous encore – ceux qui souhaitent offrir à leur «ancêtre» un rallye dans le Sahara. ■

Liens utiles:
Kais Chaibi - LOV-Tunisie
www.tunisie-organisation-voyages.com
Portail du Tourisme Tunisien:
http://www.tourisme.gov.tn
www.tunisietourisme.com.tn

Une rubrique de Evy Werber

On sort

L'Histoire luxembourgeoise: comment c'était vraiment

En juillet dernier, ils étaient 7.000 visiteurs à se presser, lors du week-end d'ouverture, au ***tout nouveau Musée Dräi Eechelen****, fraîchement installé dans le* ***Fort Thüngen****. Si vous n'étiez pas de la fête, on vous conseille vivement la visite de cette forteresse érigée par Vauban, désormais judicieusement restaurée. L'expo permanente - qui se tient dans les casemates au rez-de-chaussée du musée - invite à découvrir l'histoire de la forteresse et par extension celle de notre pays. Le bon plan: l'entrée est gratuite jusque fin décembre 2012.*

Témoin vivant de l'histoire du Luxembourg, le Fort Thüngen a fait l'objet d'importants travaux d'aménagement pendant la dernière décennie. Partiellement rasés suite au démantèlement de 1867, les vestiges du fort et de ses alentours ont été mis au jour, restaurés et reconstruits afin d'accueillir le **Musée Dräi Eechelen**, tout en servant de base d'information au Circuit Vauban.

Dans l'esprit des concepteurs du projet, les circuits Vauban et Wenzel seront «le prélude au musée de la forteresse qui constituera, quant à lui, l'aboutissement et le point d'orgue de l'illustration de l'histoire de la forteresse de Luxembourg. D'où l'intérêt du Musée de la Forteresse, dont le but n'est pas de montrer, mais de raconter et d'expliquer la spécificité de la Forteresse de Luxembourg en ce qui concerne l'histoire de la ville, la formation territoriale du pays et l'identité culturelle de la Nation».

Et le pari est réussi: l'expo permanente présentée dans les casemates au rez-de-chaussée du Musée Dräi Eechelen est une véritable invitation à voyager dans le temps. On y rencontre des personnages fascinants qui ont marqué plus de 500 ans d'histoire luxembourgeoise, sans taire quelque 600 objets originaux, lesquels sont issus de la collection du Musée national d'histoire et d'art.

Des expos temporaires cette fois, sont prévues au premier étage du musée. La première, réalisée par l'Université du Luxembourg, abordera le sujet des identités. ■

Musée Dräi Eechelen
5, Park Draï Eechelen à Kirchberg
Tél.: 26 43 35, info@m3e.public.lu
Entrée gratuite jusqu'à fin 2012.

Charlie Winston

Melody Gardot

NJP, trois initiales qui invitent à fêter **toutes les musiques**

*Les **Nancy Jazz Pulsations** sont de retour du **10 au 20 octobre** prochains, et réunissent, pour cette 39e édition, pas moins de 75 formations. Un rendez-vous incontournable pour tous les aficionados du jazz, mais pas uniquement. L'esprit du NJP s'est en effet ouvert depuis belle lurette à toutes les musiques.*

Pas mal d'artistes à la renommée internationale sur les nombreuses scènes nancéiennes. On ira (re)voir Canned Heat (ils ont joué à Woodstock en 69 et demeurent la référence boogie-blues - le 10 octobre), les Tarafs de Haidouks en compagnie du Kocani Orkestra (ces deux monstres sacrés de la musique tsigane s'unissent pour créer un big band de 26 musiciens - le 11), Raggasonic (les pionniers du ragga français - le 12), Charlie Winston (l'Anglais que tout le monde adore, souvenez-vous de son tube *Like A Hobo* - le 15) et Ahmad Jamal en trio (l'un des plus grands pianistes du jazz des années 50 et 60 - le 15).

Ahmad Jamal

Les NJP se poursuivront avec des valeurs sûres: Camille (un phénomène de la chanson française dont on savourera l'ingéniosité - le 16), Dionysos (du rock de l'Hexagone ultra vitaminé - le 18), Melody Gardot (la diva du jazz, du folk et de la bossa nova, voix poudrée et charme rétro - le 19), Headhunters (mélange savant de jazz et de funk - le 19 également), Revolver (de la pop léchée et mélancolique à l'instar de *Get around town*, leur tube - le 19 encore) et surtout Guillaume Perret (le saxophoniste savoyard, fabuleux découvreur de sons, LE phénomène jazz électrifié du moment - le 20).

Les bons plans gratuits

Le Nancy Jazz Poursuite. Un chouette principe: inviter le public à aller de bars en bars pour s'offrir un tour d'horizon des découvertes régionales (le 6 octobre, à partir de 18h).

Les apéros Jazz en libre-accès. Une mise en jambe pour les concerts du soir et une occasion également pour les petits budgets de ne pas rester en marge du festival (du 10 au 19 de 18h à 20h, dans une sélection de brasseries et bars nancéiens et à la Fabrique).

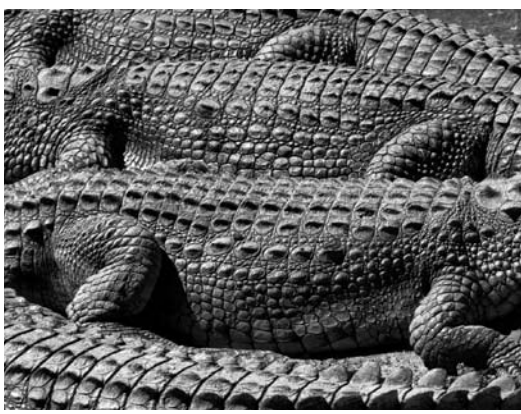
L'invitation du dimanche 14. Des concerts gratuits en plein cœur de la ville, à deux pas de la célèbre Place Stanislas, à la Pépinière, un parc de 21 hectares de verdure littéralement pris d'assaut par NJP le temps d'un dimanche. Tout le monde y trouve son compte, de 7 à 77 ans. ■

Nancy Jazz Pulsation
10 au 20 octobre à Nancy, www.nancyjazzpulsations.com

«Rendre quelque chose à cette Namibie **qui nous a tant donné»**

Les Drs Thiry et Wagner exposent de magnifiques photos à Esch. En y ajoutant une dimension utile, profondément humaine.

Marc Vandermeir



Pour ne rien vous cacher, bien peu de photos étaient déjà aux murs du «Pavillon du centenaire», à Esch-sur-Alzette, lorsque *Semper* est allé à la rencontre des deux exposants, les Drs Dominique Thiry et Germain Wagner. Mais le peu que nous avons pu voir nous permet d'affirmer que c'est à une exposition vraiment exceptionnelle, à une sorte de voyage, que vous invitent, jusqu'à ce 30 septembre, les deux généralistes. Qui plus est, tout ce qui y est proposé (les photos, bien sûr, mais aussi un calendrier, des cartes postales, etc) est au profit d'une œuvre et à prix très abordables. Une excellente raison de plus – s'il en fallait – pour s'y précipiter.

Le Dr Thiry a déjà partagé avec nos lecteurs, en rubrique «people», sa passion pour la photographie. Une passion que partage, lui aussi depuis son enfance – ah, l'incontournable appareil photo de première communion ! - son confrère et ami Germain Wagner. Leurs familles sont d'ailleurs amies.

Cette amitié les a amenés à faire ensemble, en 2010, un voyage en Namibie. Pays qui ne fait guère la Une de l'actualité, et c'est tant mieux puisque ce n'est hélas que pour des informations tragiques que la plupart des pays africains y émargent.

Photographie numérique permet, les deux compères en sont revenus avec rien moins que quelque vingt et un mille photos ! «*Parfois un peu au détriment de nos familles*», concède dans un sourire le Dr Wagner. «*Nous avons en effet été fascinés par ce pays qui nous a donné tellement. Nous avons pensé à une exposition pour le lui rendre, d'une certaine façon, et le lui rendre de manière utile, en soutenant non pas une grande ONG, mais*

© Cédric Thiry

un petit projet local que nous avons eu l'occasion de découvrir lors de notre séjour.»

L'idée a mûri, le lieu – idéal – a été trouvé. Restait le plus dur, la sélection, car 170 photos «*seulement*» sont exposées. «*A l'inverse de Dominique Thiry, je n'ai jamais exposé et c'est pour moi une grande découverte*», remarque le Dr Wagner. Tandis que le Dr Thiry note «*qu'il nous est souvent arrivé à chacun de devoir mordre sur notre chique en éliminant des photos*». «*Mais notre complicité est parfaite et tout s'est fait en plein accord.*»

Le résultat, ce sont des photos (noir et blanc et couleurs) de faune –parfois rare-, de flore et de paysages qui ne font jamais doublon mais qui, au contraire, se complètent idéalement. Parce que chaque photographe a son approche de la photo, son regard, qui sont uniques. Les photos de l'un et de l'autre ne sont d'ailleurs pas mélangées dans les trois salles. Et elles sont ainsi à la fois différentes et complémentaires.

Une chose frappe: il n'y a pas une seule photo de personne(s). Tout au plus en devine-t-on, parfois, en arrière-plan flou. Un choix délibéré et qui mérite lui aussi d'être remarqué: «*Comme Dominique, j'aime bien prendre des photos de personnes, mais à la stricte condition d'avoir leur autorisation, c'est une question de respect*», explique Germain Wagner.

Enfin, exposer, c'est se confronter au regard des autres. «*Ce qui ne va pas pour moi sans une certaine appréhension*», admet le Dr Wagner. «*Mais il nous faut rester terre à terre. Nous présentons de bonnes photos, nous avons été très critiques et sévères dans notre sélection.*»

A ne pas manquer, donc. ■

✔ **«!Gâi//goas Namibia – Fascination du continent africain»,**
ouvert du mardi au dimanche de 15h à 19h.

Orphelinat et école

Le projet que les Drs Thiry et Wagner ont décidé de soutenir est celui d'une femme seule qui vit dans une petite maison avec une quinzaine d'orphelins de 3 mois à 6 ans. La journée, ils sont rejoints par une trentaine d'autres enfants dont les parents ne disposent de moyens ni pour les nourrir, ni pour les éduquer et cette femme – totalement tributaire de dons – assure leur éducation.

«*Ceci, c'est une première expérience*», explique Germain Wagner. «*Selon les résultats et le suivi sur place, car il ne suffit pas de donner de l'argent et de s'en aller, nous nous impliquerons plus encore. Si cette première action porte ses fruits comme nous l'espérons, nous serons plus encore motivés.*»

Bellissima

La contraception en toute beauté

1 x 21 comprimés 14,55 €
3 x 21 comprimés 26,41 €
6 x 21 comprimés 40,55 €

Nouvelle pilule au CMA
Une beauté séduisante

- Haute sécurité contraceptive
- Influence positive sur la peau
- Très bonne stabilité du cycle
- Effet neutre sur le poids
- Tolérance remarquable

Comprimés Bellissima® 0,03 mg/2 mg - Sur ordonnance. Composition : Chaque comprimé contient 0,030 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone. Autres éléments : Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K30, stéarate de magnésium (Ph.Eur) (origine végétale), alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, hydroxyde d'oxyde de fer (III) X H2O, jaune de quinoléine, sel d'aluminium. Indication : Contraception hormonale. Contre-indications : Thromboses artérielles ou veineuses actuelles ou antérieures, par exemple thrombose des veines profondes, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, signes préliminaires de thrombose, thrombophlébite ou symptôme d'embolie, par exemple un accident ischémique transitoire, angine de poitrine, opérations planifiées (au moins quatre semaines avant) et au cours de la période d'immobilisation, par exemple après un accident (par exemple, plâtre après un accident), diabète sucré avec modification vasculaire, diabète sucré déséquilibré, hypertension difficile à maîtriser ou augmentation significative de la tension artérielle (valeurs continues au dessus de 140/90 mm Hg), hépatite, jaunisse, troubles de la fonction hépatique (tant que les valeurs ne seront pas normalisées), prurit généralisé et cholestase pendant la grossesse ou en particulier un traitement précédent par œstrogènes. Syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor, troubles de la sécrétion biliaire, tumeurs du foie précédentes ou actuelles, graves douleurs abdominales, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale, apparition ou réapparition de porphyrie (sous ses trois formes, en particulier la porphyrie acquise), tumeurs malignes d'origine hormonale actuelles ou précédentes, par exemple le cancer du sein ou des ovaires, graves troubles du métabolisme lipidique, pancréatite actuelle ou précédente, si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère, apparition de migraines ou augmentation de la fréquence de forts maux de tête inhabituels, migraine avec antécédents de symptômes neurologiques focaux (qu'on appelle migraines accompagnées), perte de sensibilité aiguë, comme perte de la vue ou déficience auditive, troubles moteurs (en particulier parésie), augmentation des crises d'épilepsie, dépression sévère, otospongiose avec détérioration lors de précédentes grossesses, aménorrhée inexpliquée, hyperplasie de l'endomètre, saignements génitaux inexpliqués, hypersensibilité à l'acétate de chlormadinone, à l'éthynylestradiol ou à l'un des autres ingrédients. Un ou plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle peuvent également constituer des contre-indications. Effets secondaires : La plupart des effets secondaires fréquents (> 20 %) concernent des saignements intermédiaires, des maux de tête et des douleurs thoraciques. Les effets suivants peuvent également être observés : Troubles psychiatriques : Fréquents : Humeur dépressive, irritabilité, nervosité. Troubles du système nerveux : Fréquents : Vertiges, migraine (et/ou détérioration). Troubles oculaires : Fréquents : Troubles visuels. Rares : Conjonctivite, gêne lors du port de lentilles de contact. Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Rares : surdité subite, acouphènes. Troubles vasculaires : Rares : Hypertension, hypotension, collapsus circulatoire, varices. Troubles gastro-intestinaux : Très fréquents : Nausées. Fréquents : Vomissements. Peu fréquents : Douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée. Affection de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquents : Acné. Peu fréquents : Troubles de la pigmentation, chloasma, alopécie, sécheresse de la peau. Rares : Urticaire, réactions allergiques cutanées, eczéma, érythème, prurit, aggravation de psoriasis, hirsutisme. Très rares : Erythème noueux. Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Peu fréquents : Maux de dos et douleurs musculaires. Troubles du système reproductif et des seins : Très fréquents : Pertes vaginales, dysménorrhée, aménorrhée. Fréquents : Douleurs abdominales basses. Peu fréquents : Galactorrhée, fibroadénome du sein, infection génitale à Candida, kyste ovarien. Rares : Hypertrophie du sein, vaginite, ménorragie, syndrome prémenstruel. Affections générales : Fréquents : Fatigue, lourdeurs dans les jambes, œdème, prise de poids. Peu fréquents : Perte de libido, tendance à la transpiration. Rares : Perte d'appétit. Examens : Fréquents : Augmentation de la tension artérielle. Peu fréquents : Modification des graisses dans le sang, y compris l'hypertriglycéridémie. En outre, en cas d'absorption conjointe de plusieurs contraceptifs oraux les effets secondaires suivants ont été signalés : La prise de contraceptifs oraux combinés est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse et artérielle (par exemple la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ou l'infarctus du myocarde). Ce risque peut être accru par des facteurs supplémentaires. Un risque plus élevé pour les voies biliaires est rapporté dans l'utilisation à long terme de COC dans certaines études. La question d'une possible formation de calculs biliaires au cours du traitement par œstrogènes est controversée. Dans de rares cas ont été observées des tumeurs bénignes - et encore plus rarement des tumeurs malignes - du foie sous administration de contraceptifs hormonaux. Dans certains cas isolés, cela a conduit à des hémorragies potentiellement mortelles dans la cavité abdominale. Aggravation des maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, colite ulcéreuse), cancer du col de l'utérus ou du sein. Situation : 05/2010

INTEGRAL S.A.

Rottapharm-Madaus Group

Mens sana in corpore sano

Besoin de faire un break, d'oublier un été particulièrement maussade? Envie de vous détendre en couple ou entre copines, sans pour autant devoir partir au bout de monde? Ah le plaisir de se ressourcer… Cela tombe à pic, ***Semper*** *vous emmène au* ***Domaine Thermal de Mondorf.***

Autant vous le dire d'emblée: on a véritablement craqué pour cet oasis de calme et de bien-être, planté au cœur d'un magnifique parc arboré de plus de 40 hectares. C'est qu'autour de la source d'eau thermale dont les bienfaits sont reconnus depuis plus de 160 ans, tout est pensé pour le bien-être du corps et de l'esprit. On se fait donc plaisir en profitant de la piscine intérieure et extérieure d'eau thermale à 36°C, des 9 saunas, des 2 hammams, et de la seconde piscine extérieure d'eau douce avec ses cours de gymnastique aquatique. On se fait chouchouter au spa où l'on a que l'embarras du choix entre de nombreux soins de détente et beauté: massage, bains, vinothérapie, enveloppements, luminothérapie,… Et l'on n'oubliera pas de tester les installations de fitness: 130 appareils répartis sur 1.800m², 80 cours collectifs hebdomadaires, et une équipe de coaches diplômés à votre service. Que la journée est vite passée!

Une véritable initiation à la détente

Le Domaine Thermal de Mondorf, c'est également une adresse incontournable pour des séjours de détente ou d'affaires. Les 134 chambres et suites baignées de lumières - du Mondorf Parc Hôtel**** et de la Villa Welcome*** - se lovent dans un cadre de verdure délicieusement reposant. Le restaurant De Jangeli est reconnu pour ses accords mets & vins conseillés par le Maître Sommelier Dominique Rizzi et Gilles Goess (étoilé Michelin). Quant au Bistro Maus Kätti, réservé aux petites faims, il invite dès les beaux jours à profiter de sa jolie terrasse... Le Domaine dispose également d'une infrastructure dédiée aux évènements: séminaires résidentiels ou formations, mais aussi fêtes de famille, communions, anniversaires, mariages. Pour autant de souvenirs d'exception. ■

MONDORF Domaine Thermal
Avenue des Bains à Mondorf-les-Bains
mondorf.lu
Tél.: 23 666 666, domaine@mondorf.lu

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

GAGNEZ

> 1 journée de rêve pour 2 personnes aux Thermes de Mondorf, comprenant 4 soins, dont 1 rasul, 1 sabbia-med (soin de luminothérapie), 1 bain et 1 massage. Cette invitation comprend également l'accès à l'ensemble des installations de Wellness & Fitness (piscine thermale, 9 saunas, 2 hammams, piscine extérieure d'eau douce, salles de sports et cours collectifs...), ainsi qu'un repas au Bistro Maus Kätti (bistro lunch + boissons). Valeur totale pour 2 personnes: 327 euros.

> Les 2e et 3e personnes tirées au sort gagneront **1 journée aux Thermes de Mondorf**, avec accès au Wellness & Fitness pour 2 personnes. D'une valeur de 64 euros.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu
(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

SEPTEMBRE

Mardi 25/09 à 19h

Controverses en chirurgie orthopédique et traumatologique

Lieu: Amphithéâtre de l'hôpital Kirchberg
Thème(s): Le biceps de haut en bas
Orateur(s): Dr B. Lallemand
Info: Dr Pit Putzeys – Tél.: 2468 - 4300
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Mercredi 26/09 à 18h15

Symposium Hemostaseology Forum Réunis

Lieu: Hôtel Parc Belair, 111, avenue du X Septembre, L-2551 Luxembourg
Thème(s): Utility molecular diagnostics of infectious diseases
Info: Marie-France Fassotte - 352/780.290.372 - www.labo.lu - fam@labo.lu
Langue: Anglais

Mercredi 26/09 de 8h30 à 13h00

Standards in the biomedical technologies sector: Challenges and opportunities for the national market!

Lieu: Chambre du Commerce, 7, rue Alcide de Gasperi, L-1615 Luxembourg-Kirchberg
Info: +352 46 97 46 - 75 - anec@ilnas.etat.lu
Langue: Anglais

Samedi 29/09 de 8h30 à 12h30

La médecine de réparation

Lieu: Auditoire de l'Université du Luxembourg
Thème(s): Prothèses endovasculaires (à l'exception de la valve aortique) et fermeture des foramens (R. Verelst), Quoi de neuf en chirurgie de la colonne vertébrale (remplacement de disques, laminectomies, fraisages, cimentoplastie…) (X. Banse), Prothèses digestives (radiologie interventionnelle) curatives et palliatives (T. De Ronde), Chirurgie ophtalmologique (cataracte, décollement rétine, glaucome,...) (M. Hoebeke), Neurologie: stimulateurs et chirurgie stéréotaxique (E. Fomekong).
Info: www.alformec.lu

OCTOBRE

Lundi 1/10 de 17h à 18h

Journées thématiques de la clinique de l'obésité 2012

Lieu: Centre hospitalier, 4 rue Barblé (salle de réunion R1a au rez-de-chaussée)
Thème(s): La prise en charge psychologique du patient obèse, les moyens thérapeutiques
Orateur(s): F. Munster
Inscription: siebenaller.vera@chl.lu - 4411-7777
Info: www.chl.lu

Samedi 6/10 de 8h30 à 17h30

Formation en Cardiologie

Lieu: Hotel Sofitel Europe
Thème(s): Insuffisance cardiaque (Dr. R. Ollivier), Insuffisance coronarienne (Dr. R. Niclou) avec 1 intervention P. Feiereisen
Info: www.alformec.lu

Mardi 8/10 de 8h15 à 8h45

Chest Consensus Meeting 2012

Lieu: Salle de Staf – Unité 40 - Service de Pneumologie – CHL, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Chirurgie des NSCLC
Orateur(s): Dr H. de la Barrière
Info: www.chl.lu

PERNISO®
PCSO-524™

Mardi 8/10 à 19h

Conférences de l'hôpital Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg
Thème(s): Les accidents de plongée sous-marine
Orateur(s): Dr Ph. Welter
Info: Valérie Duget – 2468-2030
La conference sera suivie d'un buffet dînatoire

PERNISO®
PCSO-524™

Mardi 16/10 à 19h

Controverses en chirurgie orthopédique et traumatologique

Lieu: Amphithéâtre de l'hôpital Kirchberg
Thème(s): Best and Worst Cases
Orateur(s): Dr P. Putzeys/Dr R. Elcheroth
Info: Dr Pit Putzeys – 2468- 4300
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Mercredi 17/10 de 17h à 18h

Diagnostik und Therapie von Verletzungen des iliopsoas aus osteopathischer und schulmedizinischer Sicht

Lieu: Colloque Médico-Sportif d'Eich organisé par Centre de l'Appareil Locomoteur, de Médecine du Sport et de Prévention du CHL et le Laboratoire de Recherche en Médecine du Sport (LRMS) du CRP-Santé - Salle des conférences de la maison Médicale Norbert Metz (5e étage) - 76 Rue d'Eich - 1460 Luxembourg
Orateur(s): Jo Buekens & Dr Christian Nührenbörger
Info: www.chl.lu

Lundi 22/10 à 19h

Conférences de l'hôpital Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg
Thème(s): Mit Alkohol und Drogen habe ich keine Probleme, nur ohne ! Suchtrisiko und Suchtbehandlung im Jugendalter
Orateur(s): Dr G. Ristow
Info: Valérie Duget – 2468-2030
La conference sera suivie d'un buffet dînatoire

4e Journée de la Recherche Clinique 2012

Mercredi 24/10 de 9h00 à 17h30

Organisée par le CIEC - CRP-Santé en liaison avec Semper

EN PARTENARIAT AVEC:

Semper LUXEMBOURG

PERNISO®
PCSO-524™

Mercredi 31/10 à 19h30

Séminaires de la Société Luxembourgeoise de Pneumologie

Lieu: Hôtel Mélia Luxembourg
Thème: Interstitial Pulmonary Fibrosis - Extrinsic Allergic Alevolitis.
Orateur(s): Prof. U. Costabel.
Info: www.slpneumo.lu

NOVEMBRE

Samedi 3/11 et dimanche 4/11

Researchers' Night

Lieu: Carré Rotondes à Luxembourg-Hollerich
Info: www.fnr.lu
www.researchersnight.lu

Lundi 5/11 à 19h

Conférences de l'hôpital Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg
Thème(s): Traitement de l'hypertension par voie endovasculaire – Update 2012
Orateur(s): Dr G. Schütz
Info: Valérie Duget – 2468-2030
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Lundi 5/11 de 8h15 à 8h45

Chest Consensus Meeting 2012

Lieu: Salle de Staf – Unité 40 - Service de Pneumologie – CHL, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Maladie thromboembolique chronique
Orateur(s): Dr G. Wirtz
Info: www.chl.lu

Mardi 6/11 à 19h

Controverses en chirurgie orthopédique et traumatologique

Lieu: Amphithéâtre de l'hôpital Kirchberg
Thème(s): La maladie de Dupuytren. Evolution du traitement, rééducation et appareillage
Orateur(s): Pr M. Merle – Mme M. Isel – Mme N. Rosquin
Info: Dr Pit Putzeys – 2468- 4300
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Mercredi 7/11 à 17h

Akute HNO-Notfälle in der Sportmedizin (seminar)

Lieu: Maison Médicale Norbert Metz, 76 rue d'Eich, 1460 Luxembourg
Orateur(s): Dr. Jos Faber
Langue: German
Info: urhausen.axel@chl.lu

Antigen Processing and Presentation in Health and Disease (seminar)

Jeudi 15/11 et vendredi 16/11 de 8h30 à 18h

Lieu: Hôtel Parc Alvisse - Luxembourg
Langue: anglais
Info: jacques.zimmer@crp-sante.lu

Approche multidisciplinaire du cancer de la prostate

Samedi 24 novembre 2012

La Société Luxembourgeoise d'Oncologie (SLO) organise le 24 novembre prochain, de 8h30 à 12h30, son 1er SLO Cancer Update Forum.

EN PARTENARIAT AVEC:

Semper LUXEMBOURG

CETTE RUBRIQUE EST LA VÔTRE

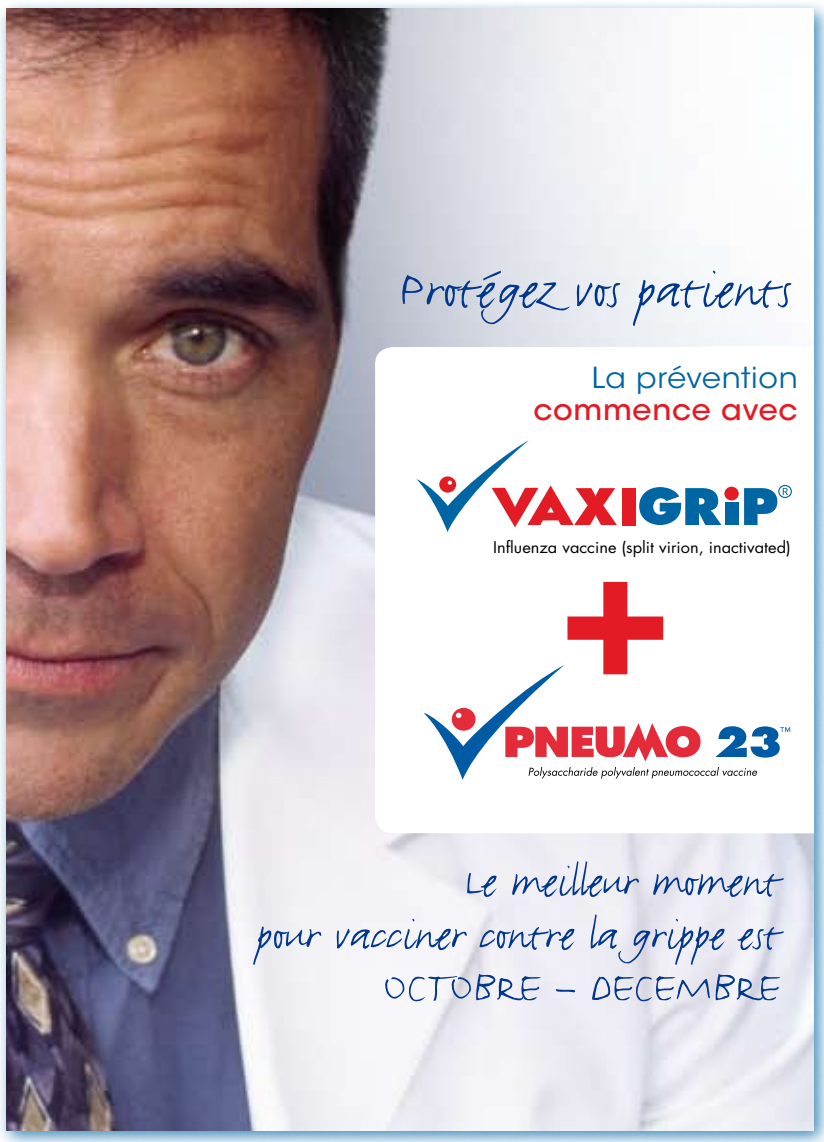
Cette rubrique est ouverte aux réunions médicales organisées au Grand-Duché et/ou par des organisateurs luxembourgeois. Vous avez un événement, un symposium ou une conférence à annoncer ? Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise.
fmoitroux@dsb.lu

LA SUBSTITUTION...
VUE PAR LES PATIENTS
MAIS... CE SONT DES BILLETS DE MONOPOLY!
BEIN OUI...
MAIS ICI AUSSI ON DIRAIT DES VRAIS!
MONOPOLY
MEDOC
Samuel

DENOMINATION DU MEDICAMENT : VAXIGRIP, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal (inactivé à virion fragmenté). COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Virus grippal (inactivé, fragmenté) des souches suivantes*: A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 - souche dérivée utilisée NYMC X-179A - 15 microgrammes HA**. A/Victoria/361/2011 (H3N2) - souche dérivée utilisée IVR-165 - 15 microgrammes HA**. B/Wisconsin/1/2010 – souche analogue utilisée NYMC BX-39 dérivée de B/Hubei-Wujiagang/158/2009 - 15 microgrammes HA**. par dose de 0,5 ml. * cultivés sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains. ** hémagglutinine. Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'Hémisphère Nord) et à la décision de l'Union Européenne pour la saison 2012/2013. VAXIGRIP peut contenir des traces d'œuf, comme de l'ovalbumine, et de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, qui sont utilisés dans le procédé de fabrication. FORME PHARMACEUTIQUE: Suspension injectable en seringue préremplie. Le vaccin, après avoir été agité doucement, est un liquide légèrement blanchâtre et opalescent. DONNEES CLINIQUES: INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES: Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. VAXIGRIP est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de l'âge de 6 mois. L'utilisation de VAXIGRIP doit être basée sur des recommandations officielles. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Posologie: Adultes: 0,5 ml. Population pédiatrique: Enfants à partir de 36 mois: 0.5 ml. Enfants de 6 mois à 35 mois: les données cliniques sont limitées. Une dose de 0,25 ml ou 0,5 ml peut être utilisée. La dose utilisée doit être conforme aux recommandations nationales existantes. Pour les enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines. Enfants de moins de 6 mois: la sécurité et l'efficacité de VAXIGRIP chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été déterminées. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: L'injection doit se faire par voie intramusculaire ou sous cutanée profonde. CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des composants pouvant être présents sous forme de traces, par exemple d'œuf (ovalbumine, protéines de poulet), de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9. La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë. EFFETS INDÉSIRABLES : Evènements indésirables observés au cours des essais cliniques. La sécurité d'emploi des vaccins grippaux trivalents inactivés est évaluée au cours d'essais cliniques ouverts, non contrôlés, réalisés annuellement en conformité avec les exigences réglementaires, incluant au moins 50 adultes âgés de 18 à 60 ans et au moins 50 personnes âgées de 61 ans et plus. L'évaluation de la tolérance est réalisée durant les 3 premiers jours suivant la vaccination. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques avec les fréquences suivantes: Très fréquents (≥ 1/10) ; fréquents (≥ 1/100; < 1/10) ; peu fréquents (≥1/1000 ; <1/100). Affections du système nerveux : Fréquents (≥ 1/100; < 1/10) : Céphalées*. Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Fréquents (≥ 1/100; < 1/10) : Sueurs*. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquents (≥ 1/100 ; < 1/10) : Myalgies, arthralgies*. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquents (≥ 1/100 ; < 1/10): Fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales: rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration*. *Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement. Evènements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation. Les événements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation, en plus de ceux déjà observés au cours des essais cliniques, sont les suivants: Affections hématologiques et du système lymphatique: Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire. Affections du système immunitaire: Réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas, angiœdème. Affections du système nerveux: Névralgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré. Affections vasculaires: Vascularites avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire ou rash non spécifique. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR: 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec aiguille attachée munie d'un bouchon piston (élastomère chlorobromobutyle ou chlorobutyle ou bromobutyle) - boîtes de 1, de 10, de 20 ou de 50. 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) sans aiguille munie d'un bouchon piston (élastomère chlorobromobutyle ou chlorobutyle ou bromobutyle) - boîtes de 1, de 10, de 20 ou de 50. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: Sanofi Pasteur MSD. Avenue Jules Bordet 13. B-1140 Bruxelles. Belgique. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : 0491/03087497. DELIVRANCE : Soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 08/2012.

DENOMINATION DU MEDICAMENT. PNEUMO 23, solution injectable. Vaccin pneumococcique polyosidique. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Chaque dose de 0,5 ml contient: Polyosides capsulaires purifiés de Streptococcus pneumoniae : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. 25 Qg pour chaque sérotype. FORME PHARMACEUTIQUE. Solution injectable. INDICATIONS THERAPEUTIQUES. PNEUMO 23 est recommandé pour la prévention des pneumonies pneumococciques et des infections systémiques à pneumocoques, dues au x sérotypes contenus dans le vaccin, chez les sujets âgés de deux ans et plus, qui présentent un risque élevé d'infection pneumococcique: Adultes âgés de 60 ans et plus; Adultes immunocompétents souffrant d'une maladie chronique (par ex. maladie cardiovasculaire, maladie broncho-pulmonaire, diabète, alcoolisme, cirrhose); Les patients dont l'immunité est compromise : asplénie anatomique ou fonctionnelle, drépanocytose, maladie de Hodgkin, lymphome, myélome multiple, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique et transplantation d'organes; Les patients infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine VIH, symptomatiques ou non; Les patients présentant un écoulement du liquide céphalorachidien; Autres groupes à risque: personnes vivant dans un environnement social ou professionnel présentant un risque identifié élevé d'infection pneumococcique ou ses complications (par exemple: personnes en institutions de soin, personnes de plus de 45 ans hospitalisées, ...). Enfants de moins de 2 ans: la vaccination n'est pas recommandée car la réponse en anticorps aux antigènes capsulaires pneumococciques peut être plus faible dans cette tranche d'âge; de plus, l'efficacité et la tolérance des vaccins pneumococciques n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de deux ans. Il est à noter que les infections récidivantes des voies aériennes supérieures, et notamment otites moyennes et sinusites, ne constituent pas une indication pour cette vaccination. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION. Voie intramusculaire (i.m.) de préférence ou sous-cutanée (s.c.). Primovaccination. Injection d'une dose de 0,5 ml. Revaccination. Injection d'une dose de 0,5 ml. Dans l'état actuel des connaissances, la revaccination systématique des sujets qui ont déjà été vaccinés avec un vaccin pneumococcique n'est pas nécessaire; cependant, plus de 5 ans après la 1ère injection, la revaccination est recommandée chez les sujets qui présentent un risque élevé d'infection à pneumocoques (par exemple, patients aspléniques), et pour ceux qui montrent une diminution rapide de leur taux d'anticorps contre les pneumocoques (par exemple, patients avec un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale, les receveurs d'une greffe). De même, la revaccination est recommandée après 3 à 5 ans pour les enfants de 10 ans et moins, souffrant d'un syndrome néphrotique, d'asplénie ou de drépanocytose. CONTRE-INDICATIONS. Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin. Comme pour tout vaccin, la vaccination doit être reportée en cas d'infection fébrile importante, maladie évolutive ou rechute de maladie chronique, sauf si le fait de retarder la vaccination comporte un risque encore plus grand. En général, Pneumo 23 n'est pas recommandé chez des personnes qui ont reçu un vaccin pneumococcique dans les 3 années précédentes sauf s'il y a une raison spécifique de reconsidérer la revaccination. Un épisode confirmé ou suspecté d'infection à pneumocoques n'est pas une contre-indication et la vaccination peut être considérée. EFFETS INDESIRABLES. Troubles généraux et accidents liés au site d'injection. Douleur, érythème, induration et oedème sont les réactions les plus communément rapportées. Des phénomènes très rares de type Arthus ont été rapportés. Ils sont réversibles sans séquelles et apparaissent surtout chez des sujets ayant un titre en anticorps pneumococciques initialement élevé. De la fièvre modérée et transitoire (≥ 38.3 °C) est observée chez environ 2% des personnes vaccinées. De la fièvre > 39°C est rarement observée. Les épisodes fébriles surviennent très précocement après la vaccination et ne persistent pas plus de 24 heures. Les réactions générales telles qu'adénites, réactions anaphylactoïdes, rash cutané et urticaire ont été rarement rapportées. La relation causale avec PNEUMO 23 n'a pas été clairement établie. Asthénie, fatigue et malaises ont été rapportés. Troubles du système nerveux. Des maux de tête ont été rapportés. Troubles musculosquelettiques. Des arthralgies et des myalgies ont été rapportées. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE. Sanofi Pasteur MSD. Avenue Jules Bordet 13 B-1140 Bruxelles. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE. 0491/09020105. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE. Sur prescription médicale. Date de la mise à jour du résumé des caractéristiques du produit: 06/2010.

VAXIGRIP®
Prix Public = € 8,91
Pneumo 23™
Prix Public = € 27,60



sanofi pasteur MSD
vaccines for life

BE00418-09/2012(GDL)

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Xarelto 10 mg comprimés pelliculés Xarelto 15 mg comprimé pelliculé Xarelto 20 mg comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** ***Xarelto 10 mg*** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban. Excipients à effet notoire: chaque comprimé pelliculé contient 27,9 mg de lactose monohydraté. ***Xarelto 15 mg*** Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban. Excipients à effet notoire: chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 25,4 mg de lactose monohydraté. ***Xarelto 20 mg*** Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban. Excipients à effet notoire: chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 22,9 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé) ***Xarelto 10 mg***: comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. ***Xarelto 15 mg***: comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. ***Xarelto 20 mg***: comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** ***Xarelto 10 mg*** Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). ***Xarelto 15 et 20 mg*** Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que :insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** ***Posologie Xarelto 10 mg*** La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. ***Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*** Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. ***Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*** Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues 24 heures au moins après la dernière dose de Xarelto. ***Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*** Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par Xarelto doit être débuté 0 à 2 **heures avant l'heure** prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament en cas d'administration parentérale continue (héparine non fractionnée en intraveineuse, par ex.). ***Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*** La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. ***Posologie Xarelto 15 et 20 mg Prévention des AVC et des embolies systémiques*** La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. ***Traitement des TVP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP*** La dose recommandée pour le traitement initial des TVP aiguës est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (3 mois) peut être envisagée en présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues peuvent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP idiopathique. L'expérience de l'utilisation de Xarelto dans cette indication pour une durée supérieure à 12 mois est limitée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 121), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. ***Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*** Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP et en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. ***Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*** Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues 24 heures au moins après la dernière dose de Xarelto. ***Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*** Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par Xarelto doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée en intraveineuse, par ex.). ***Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*** La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. Populations particulières ***Insuffisance rénale Xarelto 10 mg*** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. ***Xarelto 15 et 20 mg*** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour, selon le modèle pharmacocinétique. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. ***Insuffisance hépatique*** L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. ***Personnes âgées :***Aucun ajustement posologique. ***Poids :***Aucun ajustement posologique. ***Sexe :***Aucun ajustement posologique. ***Population pédiatrique*** La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. Mode d'administration ***Xarelto 10 mg :*** Voie orale. Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas. ***Xarelto 15 et 20 mg :*** Voie orale. Les comprimés doivent être pris au cours des repas. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C). Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans huit études de phase III incluant 16 041 patients exposés au rivaroxaban. Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (6097 patients): dose quotidienne maximale 10 mg, durée maximale du traitement 39 jours. Traitement de la TVP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP (2194 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants); durée maximale du traitement 21 mois. Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients): dose quotidienne maximale 20 mg, durée maximale du traitement 41 mois. Au total, des évènements indésirables ont été rapportés chez environ 73 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 24 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, traités par 10 mg de Xarelto , des saignements sont survenus chez environ 6,8 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % des patients. Parmi les patients traités pour une TVP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 22,7 % des patients et une anémie chez environ 1,8 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés à un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients des études de phase III (prévention des évènements thromboemboliques veineux [ETEV] chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou [VTE-P], traitement de la TVP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP [DVT-T] et prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire [SPAF]) (les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: fréquent (≥ 1/100, <1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données) : Affections hématologiques et du système lymphatique: anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] (peu fréquent). Affections du système immunitaire: réaction allergique, dermite allergique (peu fréquent). Affections du système nerveux: vertiges, céphalées, syncope (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne (peu fréquent). Affections oculaires: hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). Affections cardiaques: tachycardie (fréquent). Affections vasculaires: hypotension, hématomes (fréquent); formation d'un pseudo-anévrysme suite à une intervention percutanée* (fréquence indéterminée). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: epistaxis (fréquent); hémoptysie (peu fréquent). Affections gastro-intestinales: hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont gingivorragie et rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A] (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). Affections hépatobiliaires: anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictère (rare). Affections de la peau et du tissu sous-cutané: prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose (fréquent); urticaire, hémorragie cutanée et sous-cutanée (peu fréquent). Affections musculo-squelettiques et systémiques: douleur des extrémités[A] (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). Affections du rein et des voies urinaires: hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]) (fréquent); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A] (peu fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). Troubles généraux et anomalies au site d'administration: fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (incluant malaise), œdème localisé[A] (peu fréquent). Investigations:élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A], des γ-GT[A] (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: hémorragie consécutive à la procédure (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion (fréquent); suintement au niveau de la plaie[A] (fréquent). A : effets observés dans les études VTE-P après chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ; B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans les études DVT-T* : Ces réactions se sont produites dans des études cliniques autres que les études de phase III chez des patients soumis à des interventions chirurgicales orthopédiques majeures des membres inférieurs, des patients traités pour une TVP et en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP ou des patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques. Description de certains effets indésirables En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement apparent ou non au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie par saignement. Les signes, les symptômes et le niveau de gravité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de vertiges, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, le risque hémorragique doit être évalué chez tout patient sous anticoagulant. **DELIVRANCE** Sur ordonnance médicale **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Allemagne **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010 Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016 Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/** 30 Septembre 2008 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 05/2012 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/. L.BE.09.2012.1006

1er anti-Xa direct par voie orale

Xarelto®
rivaroxaban

MAINTENANT REMBOURSÉ

1x par jour

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire*

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte**

REMBOURSÉ

Prévention des AVC et des embolies systémiques**

Prévention des évènements thromboemboliques veineux après une chirurgie orthopédique**

Traitement des TVP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP**

questions@xarelto.be

8002 44 23

*et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que: insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.
** RCP Xarelto®

L.BE.09.2012.1006

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: SPIRIVA® 18 microgrammes poudre pour inhalation en gélule - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque gélule contient 22,5 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté équivalant à 18 microgrammes de tiotropium. La dose délivrée (c'est-à-dire la quantité de produit sortant de l'embout buccal du dispositif HandiHaler®) est de 10 microgrammes de tiotropium.**FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules vert clair, avec impression du code du produit TI 01 et du logo de la firme à l'extérieur des gélules. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Le tiotropium est un bronchodilatateur indiqué comme traitement d'entretien pour soulager les symptômes des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** La posologie recommandée de bromure de tiotropium est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour, à la même heure, à l'aide du dispositif HandiHaler®. La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Les gélules de bromure de tiotropium ne doivent pas être avalées. Le bromure de tiotropium doit uniquement être inhalé à l'aide du dispositif HandiHaler®. Instructions pour la manipulation et l'utilisation: voir le *«Résumé des Caractéristiques du Produit»*. Populations particulières: Chez les sujets âgés, le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), le bromure de tiotropium ne devrait être utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée. En pédiatrie: la tolérance et l'efficacité du bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation n'ayant pas été établies en pédiatrie, il est déconseillé de l'utiliser chez les patients de moins de 18 ans. **CONTRE-INDICATIONS:** Le bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés, c'est-à-dire l'ipratropium ou l'oxitropium, ou au lactose monohydraté (excipient qui contient des protéines de lait). **EFFETS INDÉSIRABLES: a) Description générale:** Un grand nombre des événements indésirables mentionnés peuvent être attribués à l'action anticholinergique de SPIRIVA®. **b) Tableau des effets indésirables:** Les fréquences attribuées aux effets indésirables dont la liste figure ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des réactions médicamenteuses indésirables (c'est-à-dire des événements attribués au tiotropium) observées dans le groupe du tiotropium (9.149 patients) et survenues au cours de 26 études cliniques groupées, contrôlées versus placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre quatre semaines et 4 ans. La fréquence est définie selon la convention en matière de fréquence comme suit : Très fréquent ≥ 1/10; fréquent ≥ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent ≥ 1/1.000 à < 1/100 ; rare ≥ 1/10.000 à < 1/1.000; très rare < 1/10.000; non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles). TERME PRÉFÉRÉ MEDDRA + FRÉQUENCE[1] Troubles du métabolisme et de la nutrition: Déshydratation: Non déterminée* - Affections du système nerveux: Etourdissements: Peu fréquents - Céphalées: Peu fréquentes - Troubles du goût: Peu fréquents - Insomnie: Rare - Affections oculaires: -Vision trouble : Peu fréquente - Glaucome: Rare - Augmentation de la pression intraoculaire: Rare - Affections cardiaques: Fibrillation auriculaire: Peu fréquente - Tachycardie supraventriculaire: Rare - Tachycardie: Rare - Palpitations: Rare - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Pharyngite: Peu fréquente - Dysphonie: Peu fréquente - Toux: Peu fréquente - Bronchospasme: Rare - Epistaxis: Rare - Laryngite: Rare - Sinusite: Rare - Affections gastro-intestinales: Sécheresse buccale: Fréquente - Stomatite: Peu fréquente - Reflux gastro-oesophagien: Peu fréquent - Constipation: Peu fréquente - Nausées: Peu fréquentes - Obstruction intestinale, y compris iléus paralytique: Rare - Gingivite: Rare - Glossite: Rare - Candidose oropharyngée: Rare - Dysphagie: Rare - Caries dentaires: Non déterminée* - Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire: Eruption cutanée: Peu fréquente - Urticaire: Rare - Prurit: Rare - Hypersensibilité (y compris réactions d'hypersensibilité immédiate): Rare - Oedème angioneurotique: Non déterminée* - Infection de la peau, ulcère de la peau: Non déterminée* - Sécheresse de la peau: Non déterminée* - Affections musculo-squelettiques et systémiques: Gonflement articulaire: Non déterminée* - Affections du rein et des voies urinaires: Dysurie: Peu fréquente - Rétention urinaire: Peu fréquente - Infection du tractus urinaire: Rare *aucun événement attribué au tiotropium chez 9.149 patients traités par le tiotropium ; cependant, ces événements sont considérés comme des réactions médicamenteuses indésirables associées au tiotropium. **c) Données caractérisant les effets indésirables individuels graves et/ou fréquents.** Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables fréquemment observés ont été des effets indésirables de type anticholinergique comme la sécheresse buccale qui est survenue chez approximativement 4% des patients. Dans 26 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 18 arrêts de traitement parmi les 9149 patients traités par le tiotropium (soit 0,2 % des patients traités).Les effets indésirables graves généralement attribués aux effets anticholinergiques comprennent, le glaucome, la constipation et l'obstruction intestinale, y compris l'iléus paralytique, ainsi que la rétention urinaire. **Information additionnelle sur les populations particulières.** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **MODE DE DÉLIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Straße 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** - BE236047 - **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 06/2010 - **REPRÉSENTANT LOCAL** - Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles Editeur responsable: M Connolly, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles - BIBE 12-083 L-03/2012